(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016 年 9 月 9 日(09.09.2016)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2016/140232 A1

(51) 国際特許分類:
C07K 1/10 (2006.01) *C07C 43/23* (2006.01)
C07C 43/225 (2006.01) *C07C 217/58* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2016/056319

(22) 国際出願日: 2016 年 3 月 2 日(02.03.2016)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2015-042651 2015 年 3 月 4 日(04.03.2015) JP

(71) 出願人: ＪＩＴＳＵＢＯ株式会社(JITSUBO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1840012 東京都小金井市中町２－２４－１６ Tokyo (JP).

(72) 発明者: 河野　悠介(KONO, Yusuke); 〒1840012 東京都小金井市中町２－２４－１６　ＪＩＴＳＵＢＯ株式会社内 Tokyo (JP). 鈴木　秀明(SUZUKI, Hideaki); 〒1840012 東京都小金井市中町２－２４－１６　ＪＩＴＳＵＢＯ株式会社内 Tokyo (JP). 武藤　進(MUTO, Susumu); 〒1840012 東京都小金井市中町２－２４－１６　ＪＩＴＳＵＢＯ株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 大澤　健一(OSAWA, Kenichi); 〒1620065 東京都新宿区住吉町１－１１　ＯＳＫビル６０５　大澤国際特許外国法事務弁護士事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

WO 2016/140232 A1

(54) **Title**: PEPTIDE SYNTHESIS METHOD

(54) 発明の名称 : ペプチド合成方法

(57) **Abstract**: The present invention pertains to a peptide synthesis reaction using a carrier which can reversibly repeat a dissolved state and an encapsulated state, wherein it is easy to solve the problem of amino acid active species which are present in a reaction system during a deprotection reaction. The present invention (1) provides a peptide synthesis method containing the following steps: a step in which an N-Fmoc protected amino acid and a peptide having a C-terminus protected by a carrier is crystallized together with changes in the composition of a solvent in which the peptide is dissolved are condensated, in the presence of a condensing agent, to obtain an N-Fmoc-C-carrier protected peptide; a step in which a C1-14 alkyl amine or hydroxylamine is added to the reaction system; a step in which the N terminal is deprotected; and a separation step in which a solvent composition having a C-carrier protected peptide dissolved therein is varied, thereby crystallizing said peptide.

(57) 要約:　本発明は、溶解状態と不溶化状態を可逆的に繰り返すことができる担体を用いたペプチド合成反応において、脱保護反応時における反応系中に存在するアミノ酸活性種の問題を容易に解決することができるペプチド合成方法を提供することを目的とする。本発明により、（１）以下の工程：縮合剤の存在下で、Ｎ－Ｆｍｏｃ保護アミノ酸と、溶解している溶媒の組成変化に伴い晶析される担体でＣ末端が保護されたペプチドとを縮合させて、Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｃ－担体保護ペプチドを得る工程、反応系に、炭素数が１～１４であるアルキルアミンまたはヒドロキシルアミンを添加する工程、Ｎ末端を脱保護する工程、およびＣ－担体保護ペプチドが溶解している溶媒組成を変化させることにより該ペプチドを晶析させて分離する工程、を含むペプチドの合成方法が提供された。

明　細　書

発明の名称 ： ペプチド合成方法

技術分野

[0001] 本発明は、新規なペプチド合成方法に関し、具体的には、正確なペプチド伸長反応を容易に行うことができるペプチド合成方法に関する。

背景技術

[0002] 従来より、化学プロセスにおいては、液体に溶解した特定成分を固体として分離する方法が広く用いられている。特定成分のみを固体化（結晶化）することにより、反応後の分離・精製が容易となるためである。この方法によれば、例えば、近年の医薬品の開発研究等で用いられている化合物ライブラリー合成等の逐次多段階合成において、各反応の終了毎に、必要又は不要な化合物を固体化（結晶化）させることにより、固体化（結晶化）した物質の分離・精製を容易に実施できる。したがって、従来問題となってきた工程の煩雑さを解消することができる。

[0003] また、液体の相分離に伴って、溶解している特定成分を、特定の相に選択的に溶解（選択的な分配）させることにより、他の成分との分離を実現する方法も用いられている。この方法によれば、固体化（結晶化）を伴うことなく特定成分を分離することができるため、工程の迅速化、簡便化に寄与することができる。

[0004] このような、溶液に溶解した特定成分の固体化（結晶化）あるいは、液体の特定の相への特定成分の選択的な溶解（選択的な分配）は、化合物の化学的性質、物性、及び溶媒との関係において、一定の条件を満たすことにより実現される。しかしながら、固体化（結晶化）や選択的な溶解（選択的な分配）の条件は、多くの場合、試行錯誤を行い、経験的に探索せねばならない。特に、逐次多段階合成においては、それぞれの段階において合成された化合物に特有な性質に基づいて、それぞれの段階の条件の検討が必要となるため、プロセス開発に多大なコストと時間を要していた。

[0005] そこで、溶媒組成の変化を敏感に感知して、溶解状態と不溶化（結晶化）状態とが可逆的に変化する、あるいは、液体の相分離に伴って、溶解している特定成分を特定の相に選択的に高濃度に溶解（選択的な分配）させる、リンカーを有する担体分子が提案されている。このような担体分子には、リンカーを介して種々の化合物を結合させることができる。このため、結合された化合物は、担体分子に伴って、溶解状態から不溶化（結晶化）状態又はその逆に、容易に状態変化することができる。あるいは、担体分子と結合した化合物を、複相に分離した液体の特定の相に、選択的に高濃度に溶解（選択的な分配）させることができる。

[0006] また、このような担体分子は、逐次化学反応によって結合した化合物の化学構造が変化した場合であっても、ほぼ同一の条件により、溶解状態と不溶化（結晶化）状態を可逆的に繰り返したり、あるいは、複相に分離した液体の特定の相に、選択的に高濃度に溶解（選択的な分配）することができる。このような、溶解状態と不溶化（結晶化）状態とが可逆的に変化する、あるいは、選択的な分配状態を誘導することのできる担体分子を用いれば、有機化学の一般的な液相反応の知見をそのまま利用しつつ、均一な溶液状態から分離対象となる化合物を選択的に分離することができる。すなわち、液相反応の後に、他の可溶性成分を溶液に残したままで、特定の化合物を分離することが可能となる。

[0007] 溶解状態と不溶化状態を可逆的に繰り返すことができる担体としては、様々な化合物が提案されている。例えば、本発明者らにより提案されている長鎖脂肪酸を導入したベンジルアルコール化合物（特許文献１～４）、あるいは、長鎖脂肪酸を導入したフルオレン化合物（特許文献５）や長鎖脂肪酸を導入したジフェニルメタン化合物（特許文献６）がある。

[0008] ペプチド合成技術には、固相ペプチド合成法（ＳＰＰＳ法）と液相ペプチド合成法（ＬＰＰＳ法）がある。固相ペプチド合成法は、原理的に、アミノ酸伸長反応の各段階で精製することができない。また、合成コストが高く、そのため、少量生産に向いている。一方、液相ペプチド合成法は、大量生産

に汎用されているが、ペプチド鎖が長くなると、ペプチド伸長反応が難しくなり、長鎖のペプチド合成に課題がある。

そこで、溶解状態と不溶化状態を可逆的に繰り返すことができる上記の担体を用いてペプチド合成を行うことが提案されている（特許文献１～６）。

[0009] ペプチド合成では、ペプチド伸長反応においてアミノ酸残基の欠落が起こるという問題があり、上記の担体を用いた場合においても問題となっている。アミノ酸残基の欠落の解決策として、アミノ酸および縮合剤の当量を増やすということが行われている。しかしながら、その結果として、反応液中に過剰アミノ酸活性種が残っていると、Ｎ末端の脱保護時にダブルヒットが起こるという新たな問題が生じている。それにより、目的のアミノ酸の収率が落ちるという問題がある。ここでダブルヒットとは、目的のペプチドにさらにアミノ酸残基が一つ余分に挿入されることを意味する。

[0010] この解決手段としては、脱保護前に、洗浄によりアミノ酸活性種を反応系から取り除くということが行われている。例えば、以下のような方法が提案されている。保護基としてベンジルオキシカルボニル基（ＣｂｚまたはＺ）またはｔ－ブチルオキシカルボニル基（Ｂｏｃ）を用いた液相ペプチド合成法において、反応系中に残存するアミノ酸の活性エステルを除去するために、β－アラニン－ＯＢｚなどのアニオン成分をもつアミンをスカベンジャーとして添加する方法が提案されている（特許文献７）。この方法においては、保護基をＮ末端から脱保護する際に、スカベンジ体のアニオン成分保護基も同時に脱離され、水溶性となる。その後、アルカリ性水－有機溶媒で液－液抽出を行い、次いで、水で縮合剤およびアミノ酸成分を除去する。しかしながら、保護基としてＣｂｚを用いた場合は、ペプチド配列にＭｅｔやＣｙｓがあると、脱保護触媒が失活してしまい適用できない。また、この方法では、ジベンゾフルベンは取り除けないため、保護基としてフルオレニルメトキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）を用いることはできない。

[0011] また、保護基としてＢｏｃを用いた液相ペプチド合成法において、反応系中に残存するアミノ酸の活性エステルを除去するために、アルカリ水（例え

ば、５％炭酸ナトリウム水溶液）で活性エステルを加水分解しながら液－液抽出でアミノ酸成分を取り除く方法が提案されている（特許文献８）。しかしながらこの方法では、ｐＨ＝１１以上のアルカリが強い条件では、エピマー化が起こる恐れがある。また、ジベンゾフルベンは取り除けないため、保護基としてフルオレニルメトキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）を用いることはできない。

[0012] 上記の溶解状態と不溶化状態を可逆的に繰り返すことができる担体を用いたペプチド合成においても、過剰アミノ酸活性種によるダブルヒットの問題の解決のために、脱保護前に、洗浄によりアミノ酸活性種を反応系から取り除くということを行うことができる。しかしながら、担体を不溶化するための晶析操作ではアミノ酸活性種が洗浄で完全に除去できない場合があり、また、縮合反応後と脱保護後の２回の洗浄が必要となり、大量の洗浄溶媒を必要とするという問題がある。

[0013] また、ペプチド合成におけるＦｍｏｃ基の除去方法として、ＦｍｏｃをＮ末端から脱保護した後、チオールカルボン酸を共存させて、ジベンゾフルベンを生成させ、その後、アルカリ性水－有機溶媒で液－液抽出を行い、次いで、水で縮合剤、アミノ酸成分およびジベンゾフルベンを除去することによりアミノ酸活性エステルを取り除く方法が報告されている（特許文献８）。また、Ｆｍｏｃを脱保護する前に、活性エステルを、チオールシリカで除去またはアルカリ水で分解してもよいと開示されており、アミノ酸の活性エステルを水溶性の生成物として除去することが示唆されている。

[0014] 他に、ペプチド合成におけるＦｍｏｃ基の除去方法として、ＦｍｏｃをＮ末端から脱保護した後、アルキルチオールまたは固相チオールを共存させて、ジベンゾフルベンを生成させて、次いで、濃縮後、エーテルでペプチド成分を晶析、固液分離することにより、ジベンゾフルベン付加物を取り除く方法が報告されているが、アミノ酸活性エステルの除去については、記載がない（非特許文献１）。

先行技術文献

特許文献

[0015] 特許文献1：特開２００３－１８３２９８号公報

特許文献2：特開２００４－０５９５０９号公報

特許文献3：ＷＯ２００７／０３４８１２号公報

特許文献4：ＷＯ２００７／１２２８４７号公報

特許文献5：ＷＯ２０１０／１０４１６９号公報

特許文献6：ＷＯ２０１０／１１３９３９号公報

特許文献7：特開２００３－５５３９６号公報

特許文献8：ＷＯ２００７／０９９６５６号公報

非特許文献

[0016] 非特許文献1：James E. Sheppeck II ら, Tetrahedorn Letters 41 (2000)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0017] 本発明は、溶解状態と不溶化状態を可逆的に繰り返すことができる担体を用いたペプチド合成反応において、脱保護反応時における反応系中に存在するアミノ酸活性種の問題を容易に解決することができるペプチド合成方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0018] 本発明者らは、上記課題に鑑み、鋭意検討を行った結果、脱保護反応前に、特定のスカベンジャーによりアミノ酸活性種を不活性化することにより、Ｎ末端の脱保護前にそれらを反応系から取り除かなくても脱保護時にアミノ酸のダブルヒットが防げることを見出し、本発明を完成した。本発明は以下のものを含む。

[0019] （１）以下の工程ａ～ｄ：

ａ．縮合剤の存在下で、フルオレニルメトキシカルボニルでＮ末端が保護された（Ｎ－Ｆｍｏｃ保護）アミノ酸またはＮ－Ｆｍｏｃ保護ペプチドと、溶解している溶媒の組成変化に伴い晶析される担体でＣ末端が保護された（Ｃ

－担体保護）アミノ酸、Ｃ－担体保護ペプチドまたはＣ－担体保護アミノ酸アミドとを縮合させて、Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｃ－担体保護ペプチドを得る工程、

ｂ．反応系に、炭素数が１～１４であるアルキルアミン、炭素数が１～１４である芳香族アミン、ヒドロキシルアミンからなる群より選ばれる少なくとも一つのアミンを添加する工程、（ここで、アルキルアミンまたは芳香族アミンは、第一級または第二級アミンである）

ｃ．Ｎ末端を脱保護する工程、および

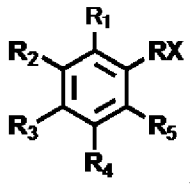
ｄ．得られたＣ－担体保護ペプチドが溶解している溶媒組成を変化させることにより該Ｃ－担体保護ペプチドを晶析させて分離する工程、

を含むペプチド合成方法。

（２）前記担体が、

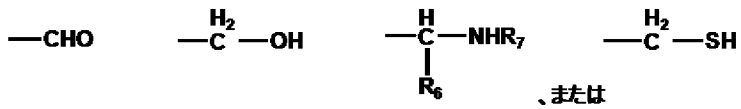
下記の構造を有する化合物（本願明細書中では「Ｋａ」という場合がある）：

[0020] [化1]



（式中、R_1およびR_5は、水素原子であり、R_2、R_3およびR_4は、炭素数が８～３０、好ましくは１２～２２のアルコキシル基である。また、式中、ＲＸは、下記式で表され、アミノ酸またはペプチドのＣ末端に結合する基である、

[0021] [化2]

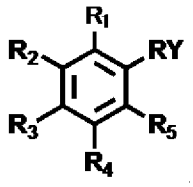


（ここでR_7は水素原子、炭素数１～６のアルキル基、ベンジル基、またはアルコキシ置換ベンジル基を表し、R_6は水素原子、フェニル基、またはアルコキシ置換フェニル基を表す）

なお、上記式は、アミノ酸またはペプチドのＣ末端に結合する前の状態で示している）、

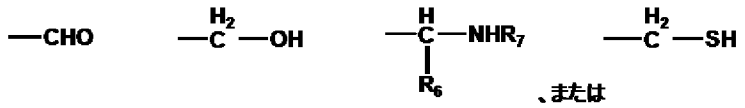
下記の構造を有する化合物（本願明細書中では「Ｋｂ」という場合がある）：

[0022] [化3]



（式中、R_2、R_4およびR_5は、水素原子であり、R_1およびR_3は、炭素数が１２～３０、好ましくは１８～２２のアルコキシル基である。また、式中、ＲＹは、下記式で表され、アミノ酸またはペプチドのＣ末端に結合する基である、

[0023] [化4]

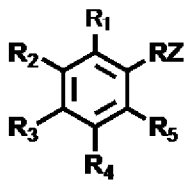


（ここでR_7は水素原子、炭素数１～６のアルキル基、ベンジル基、またはアルコキシ置換ベンジル基を表し、R_6は水素原子、フェニル基、またはアルコキシ置換フェニル基を表す）

なお、上記式は、アミノ酸またはペプチドのＣ末端に結合する前の状態で示している）、および

下記の構造を有する化合物（本願明細書中では「Ｋｃ」という場合がある）：

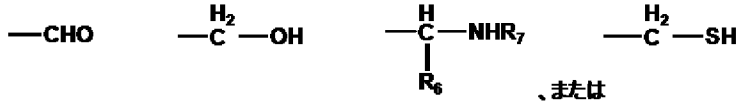
[0024] [化5]



（式中、R_1、R_3およびR_5は、水素原子であり、R_2およびR_4は、炭素数が

１２～３０、好ましくは１８～２２のアルコキシル基である。また、式中、ＲＺは、下記式で表され、アミノ酸またはペプチドのＣ末端に結合する基である、

[0025] [化6]



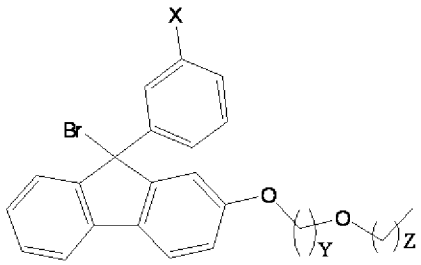
（ここでR_7は水素原子、炭素数１～６のアルキル基、ベンジル基、またはアルコキシ置換ベンジル基を表し、R_6は水素原子、フェニル基、またはアルコキシ置換フェニル基を表す）

なお、上記式は、アミノ酸またはペプチドのＣ末端に結合する前の状態で示している）、

からなる群より選ばれる化合物である、前記（１）に記載のペプチド合成方法。

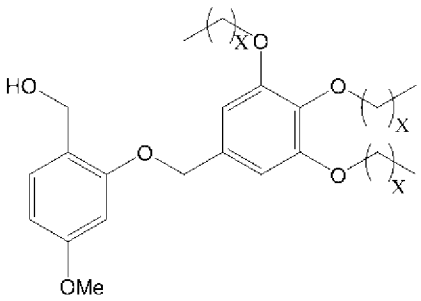
[0026] （３）前記担体が、

[0027] [化7]



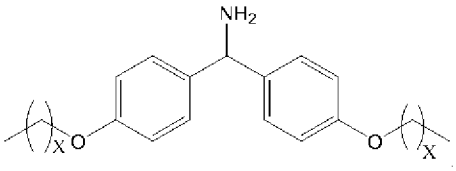
（式中、Ｘはハロゲンであり、Ｙは８～１２の整数であり、Ｚは１７～２９の整数である。）、

[0028] [化8]



（式中、Ｘは、それぞれ独立に７～２１の整数である。）、および

[0029] [化9]



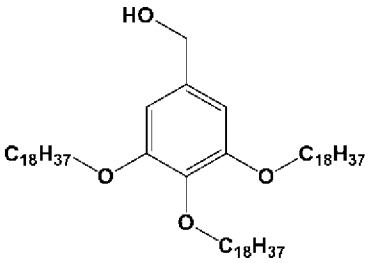
（式中、Ｘは、それぞれ独立に１１～２９の整数である。）、

（なお、上記各式は、アミノ酸またはペプチドのＣ末端に結合する前の状態で示している）、

からなる群より選ばれる化合物である、前記（１）に記載のペプチド合成方法。

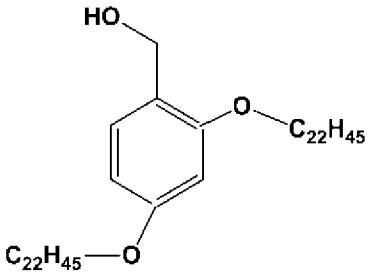
[0030] （４）前記担体が、

[0031] [化10]



（３，４，５－トリオクタデシルベンジルアルコール）、

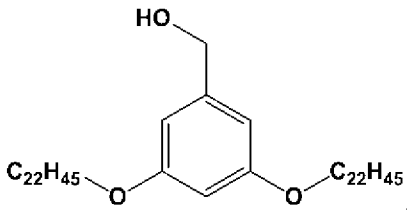
[0032] [化11]



（２，４－ジドコシロキシベンジルアルコール）、

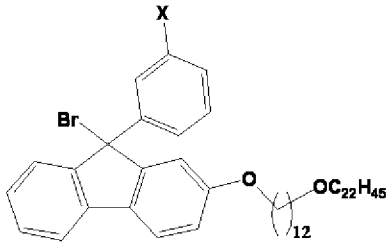
[0033]

[化12]



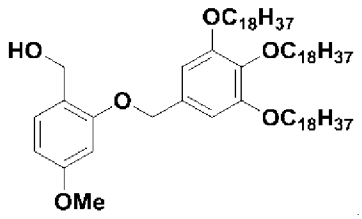
（３，５－ジドコシロキシベンジルアルコール）、

[0034] [化13]



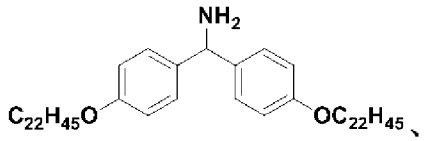
（式中、Ｘは、ＦまたはＣｌである。）

[0035] [化14]



（２－（３，４，５－トリオクタデシロキシベンジル）－４－メトキシベンジルアルコール）、および、

[0036] [化15]



（Ｂｉｓ－（４－ドコシロキシフェニル）－メチルアミン）、

（なお、上記各式は、アミノ酸またはペプチドのＣ末端に結合する前の状態で示している）

からなる群より選ばれる化合物である、前記（１）に記載のペプチド合成方法。

（５）前記アミンが炭素数１～１０のアルキルアミンまたはヒドロキシルア

ミンである上記（１）～（４）のいずれか一つに記載のペプチド合成方法。

（６）前記アミンが炭素数３または４のアルキルアミンである上記（１）～（５）のいずれか一つに記載のペプチド合成方法。

（７）工程ｂにおけるアミン当量が、工程ａの縮合反応後に理論上残存するアミノ酸当量に対して１～３０倍の量である、上記（１）～（６）のいずれか一つに記載のペプチド合成方法。

（８）前記得られたＣ－担体保護ペプチドが溶解している溶媒組成を変化させる組成変化手段が、溶液の溶媒を濃縮し、その後、貧溶媒を加え固化することによりなされる、上記（１）～（７）のいずれか一つに記載のペプチド合成方法。

（９）前記貧溶媒が、アセトニトリル、任意割合の含水アセトニトリル、メタノール、任意割合の含水メタノール、および水からなる群より選ばれる溶媒ある前記（８）に記載のペプチド合成方法。

（１０）工程ｄで晶析分離されたＣ－担体保護ペプチドを用いて、工程ａ～工程ｄの繰り返しを１回以上行うことを含む、前記（１）～（９）のいずれか一つに記載のペプチド合成方法。

（１１）さらに以下の工程、

ｅ．晶析分離されたＣ－担体保護ペプチドの結晶を、有機溶媒で洗浄する工程を含む前記（１）～（１０）に記載のペプチド合成方法。

（１２）前記ａ～ｃの工程をワンポット合成で行う、前記（１）～（１１）のいずれか一つに記載のペプチド合成方法。

発明の効果

[0037] 本発明のペプチド合成方法は、簡便な手段で脱保護反応時における反応系中に存在するアミノ酸活性種の問題を解決することができ汎用性に優れている。本発明により合成されたペプチドはアミノ酸の欠落やダブルヒットの問題が少なく、本発明の方法によれば高収率・高品質のペプチドを合成できる。

発明を実施するための形態

[0038] 以下、本発明を、例示的な実施態様を例として、本発明の実施において使用することができる好ましい方法および材料とともに説明する。

なお、文中で特に断らない限り、本明細書で用いるすべての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者に一般に理解されるのと同じ意味をもつ。また、本明細書に記載されたものと同等または同様の任意の材料および方法は、本発明の実施において同様に使用することができる。

また、本明細書に記載された発明に関連して本明細書中で引用されるすべての刊行物および特許は、例えば、本発明で使用できる方法や材料その他を示すものとして、本明細書の一部を構成するものである。

[0039] 本明細書において使用する用語を以下に説明する。

１．Ｎ－Ｆｍｏｃ保護アミノ酸およびペプチド

フルオレニルメトキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）でＮ末端が保護されたアミノ酸（Ｎ－Ｆｍｏｃ保護アミノ酸）とは、アミノ酸のアミノ基がＦｍｏｃで保護されており、一方、カルボニル基は保護されておらず反応性であるアミノ酸を意味する。

フルオレニルメトキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）でＮ末端が保護されたペプチド（Ｎ－Ｆｍｏｃ保護ペプチド）とは、ペプチド鎖のＮ末端のアミノ基がＦｍｏｃで保護され、一方、Ｃ末端のカルボニル基は保護されておらず反応性であるペプチドを意味する。

なお、Ｎ－Ｆｍｏｃ保護アミノ酸またはＮ－Ｆｍｏｃ保護ペプチドが水酸基、アミノ基、グアニジル基、カルボキシル基、スルフヒドリル基等の反応性に富む官能基を有する場合、これらの官能基にペプチド化学で用いられる一般的な保護基が導入されていてもよく、反応終了後に、必要に応じて保護基を除去することで目的化合物を得ることができる。

水酸基の保護基としてはｔＢｕ基、Ｔｒｔ基、Ｂｚ基、アセチル基、シリル基等があげられ、アミノ基の保護基としては、Ｂｏｃ基、Ｆｍｏｃ基、Ｃｂｚ基、Ｔｒｔ基、Ｍｍｔ基、ｉｖＤｄｅ基等があげられ、グアニジル基の保護基としては、Ｐｂｆ基、Ｐｍｃ基、ニトロ基等があげられ、カルボキシ

ル基の保護基としてはｔＢｕ基、メチル基、エチル基、Ｂｚ基等があげられ、スルフヒドリル基の保護基としては、Ｔｒｔ基、Ａｃｍ基、ｔＢｕ基、Ｓ－ｔＢｕ基等を上げることができる。

[0040] ２．Ｃ－担体保護アミノ酸、ペプチドおよびアミノ酸アミド

溶解している溶媒の組成変化に伴い晶析される担体でＣ末端が保護されたアミノ酸（Ｃ－担体保護アミノ酸）とは、アミノ酸のカルボキシル基が以下に記載の担体で保護され、一方、アミノ基は保護されておらず反応性であるアミノ酸を意味する。

溶解している溶媒の組成変化に伴い晶析される担体でＣ末端が保護されたペプチド（Ｃ－担体保護ペプチド）とは、ペプチド鎖のＣ末端のカルボキシル基が以下に記載の担体で保護され、一方、Ｎ末端のアミノ基は保護されておらず反応性であるペプチドを意味する。

溶解している溶媒の組成変化に伴い晶析される担体でＣ末端が保護されたアミノ酸アミド（Ｃ－担体保護アミノ酸アミド）とは、アミノ酸のカルボキシル基は以下に記載の担体で保護されて、一方、アミノ基は保護されておらず反応性であるアミノ酸アミドを意味する。

なお、Ｃ－担体保護アミノ酸またはＣ－担体保護ペプチドまたはＣ－担体アミノ酸アミドが水酸基、アミノ基、グアニジル基、カルボキシル基、スルフヒドリル基等の反応性に富む官能基を有する場合、これらの官能基にペプチド化学で用いられる一般的な保護基が導入されていてもよく、反応終了後に、必要に応じて保護基を除去することで目的化合物を得ることができる。

水酸基の保護基としてはｔＢｕ基、Ｔｒｔ基、Ｂｚ基、アセチル基、シリル基等があげられ、アミノ基の保護基としては、Ｂｏｃ基、Ｆｍｏｃ基、Ｃｂｚ基、Ｔｒｔ基、Ｍｍｔ基、ｉｖＤｄｅ基等があげられ、グアニジル基の保護基としては、Ｐｂｆ基、Ｐｍｃ基、ニトロ基等があげられ、カルボキシル基の保護基としてはｔＢｕ基、メチル基、エチル基、Ｂｚ基等があげられ、スルフヒドリル基の保護基としては、Ｔｒｔ基、Ａｃｍ基、ｔＢｕ基、Ｓ－ｔＢｕ基等を上げることができる。

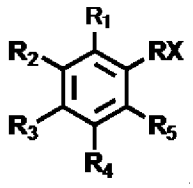
[0041] ３．溶解している溶媒組成の変化に伴い晶析される担体

溶解している溶媒組成の変化に伴い晶析される担体とは、担体が溶解している溶媒の組成変化により、溶解状態と固体化（結晶化）状態とが可逆的に変化する担体をいう。具体的には、これに限定されないが、例えば以下の化合物をあげることができ、これらの化合物を、アミノ酸またはペプチドのＣ末端と結合させることにより、本発明で用いる、Ｃ末端が担体で保護された、Ｃ－担体保護アミノ酸、Ｃ－担体保護ペプチド、またはＣ－担体保護アミノ酸アミドを作ることができる。

[0042] ３－１．担体Ａ

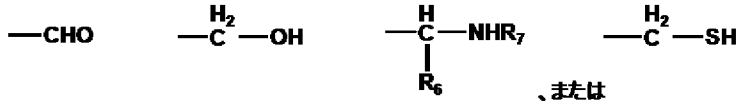
下記の構造を有する化合物（本願明細書中では「Ｋａ」という場合がある）：

[0043] [化16]



（式中、R_1およびR_5は、水素原子であり、R_2、R_3およびR_4は、炭素数が８～３０のアルコキシル基である。また、式中、ＲＸは、下記式で表され、アミノ酸またはペプチドのＣ末端に結合する基である、

[0044] [化17]



（ここでR_7は水素原子、炭素数１～６のアルキル基、ベンジル基、またはアルコキシ置換ベンジル基を表し、R_6は水素原子、フェニル基、またはアルコキシ置換フェニル基を表す））。

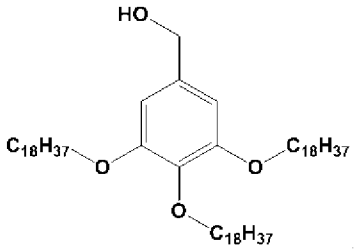
上記式中、R_2、R_3およびR_4は、より好ましくは炭素数が８～２２、さらに好ましくは炭素数が１２～１８である。

上記式中、ＲＸは、より好ましくはヒドロキシメチル基、アミノメチル基

、メルカプトメチル基であり、さらに好ましくはヒドロキシメチル基である。

上記式に含まれる化合物で、好ましいものは３，４，５－トリオクタデシルベンジルアルコール、３，４，５－トリオクタデシルベンジルアミン、３，４，５－トリオクタデシルベンジルチオールであり、さらに好ましいものは３，４，５－トリオクタデシルベンジルアルコール、３，４，５－トリオクタデシルベンジルアミンであり、最も好ましいものは下記式で表される３，４，５－トリオクタデシルベンジルアルコールである。

[0045] [化18]

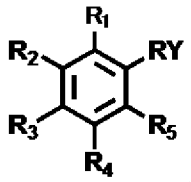


上記化合物のアミノ酸またはペプチドのＣ末端への結合は、ペプチド合成において一般的に用いられる方法を本発明においても制限なく用いることができ、例えば、ＤＩＰＣＩを用いたエステル化により行うことができる。

[0046] ３－２．担体Ｂ

下記の構造を有する化合物（本願明細書中では「Ｋｂ」という場合がある）：

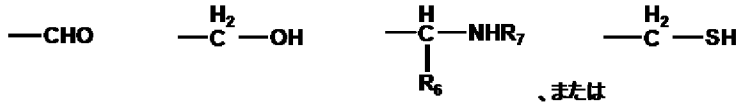
[0047] [化19]



（式中、R_2、R_4およびR_5は、水素原子であり、R_1およびR_3は、炭素数が１２～３０のアルコキシル基である。また、式中、ＲＹは、下記式で表され、アミノ酸またはペプチドのＣ末端に結合する基である、

[0048]

[化20]



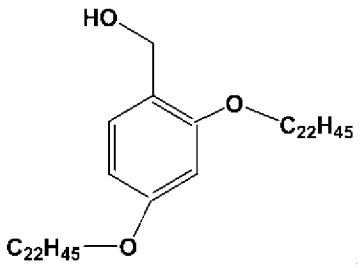
（ここでＲ$_7$は水素原子、炭素数１～６のアルキル基、ベンジル基、またはアルコキシ置換ベンジル基を表し、Ｒ$_6$は水素原子、フェニル基、またはアルコキシ置換フェニル基を表す））。

上記式中、Ｒ$_1$およびＲ$_3$は、より好ましくは炭素数が１８～２２である。

上記式中、ＲＸは、より好ましくはヒドロキシメチル基、アミノメチル基、メルカプトメチル基であり、さらに好ましくはヒドロキシメチル基である。

上記式に含まれる化合物で、好ましいものは２，４－ジドコシロキシベンジルアルコール、２，４－ジドコシロキシベンジルアミン、２，４－ジドコシロキシベンジルチオールであり、さらに好ましいものは２，４－ジドコシロキシベンジルアルコール、２，４－ジドコシロキシベンジルアミンであり、最も好ましいものは下記式で表される２，４－ジドコシロキシベンジルアルコールである。

[0049] [化21]

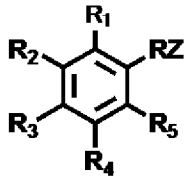


上記化合物のアミノ酸またはペプチドのＣ末端への結合は、ペプチド合成において一般的に用いられる方法を本発明においても制限なく用いることができ、例えば、ＤＩＰＣＩを用いたエステル化により行うことができる。

[0050] ３－３．担体Ｃ

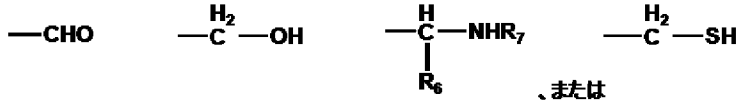
下記の構造を有する化合物（本願明細書中では「Ｋｃ」という場合がある）：

[0051] [化22]



（式中、Ｒ$_1$、Ｒ$_3$およびＲ$_5$は、水素原子であり、Ｒ$_2$およびＲ$_4$は、炭素数が１２～３０のアルコキシル基である。また、式中、ＲＺは、下記式で表され、アミノ酸またはペプチドのＣ末端に結合する基である、

[0052] [化23]



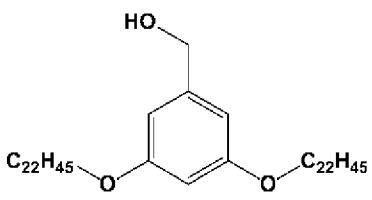
（ここでＲ$_7$は水素原子、炭素数１～６のアルキル基、ベンジル基、またはアルコキシ置換ベンジル基を表し、Ｒ$_6$は水素原子、フェニル基、またはアルコキシ置換フェニル基を表す））、

上記式中、Ｒ$_2$およびＲ$_4$は、より好ましくは炭素数が１８～２２である。

上記式中、ＲＸは、より好ましくはヒドロキシメチル基、アミノメチル基、メルカプトメチル基であり、さらに好ましくはヒドロキシメチル基である。

上記式に含まれる化合物で、好ましいものは３，５－ジドコシロキシベンジルアルコール、３，５－ジドコシロキシベンジルアミン、３，５－ジドコシロキシベンジルチオールであり、さらに好ましいものは３，５－ジドコシロキシベンジルアルコール、３，５－ジドコシロキシベンジルアミンであり、最も好ましいものは下記式で表される３，５－ジドコシロキシベンジルアルコールである。

[0053] [化24]

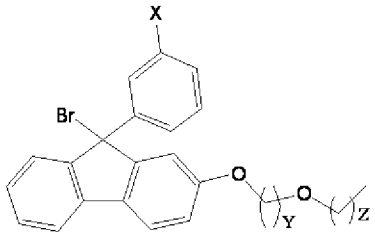


上記化合物のアミノ酸またはペプチドのＣ末端への結合は、ペプチド合成において一般的に用いられる方法を本発明においても制限なく用いることができ、例えば、ＤＩＰＣＩによるエステル化により行うことができる。

[0054] ３－４．担体Ｄ

下記の構造を有する化合物：

[0055] [化25]

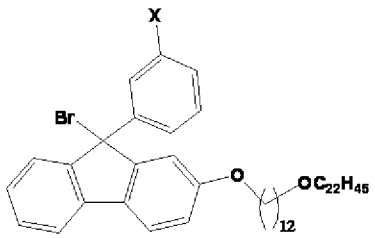


（式中、Ｘはハロゲンであり、Ｙは８～１２の整数であり、Ｚは１７～２９の整数である。）。

上記式中、Ｘは、好ましくはＦまたはＣＩであり、より好ましくはＦである。

最も好ましいものは下記式で表される。

[0056] [化26]



（式中、ＸはＦまたはＣＩである。）

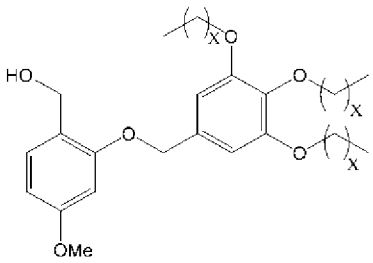
上記化合物のアミノ酸またはペプチドのＣ末端への結合は、ペプチド合成において一般的に用いられる方法を本発明においても制限なく用いることができ、例えば、塩基触媒によるエステル化により行うことができる。

[0057] ３－５．担体Ｅ

下記の構造を有する化合物：

[0058]

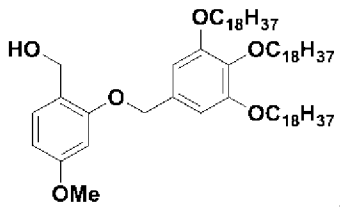
[化27]



（式中、Ｘは、それぞれ独立に７～２１の整数である。）

最も好ましいものは下記式で表される、（２－（３，４，５－トリオクタデシロキシベンジル）－４－メトキシベンジルアルコールである。

[0059] [化28]

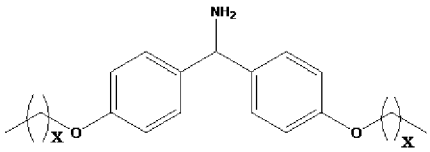


上記化合物のアミノ酸またはペプチドのＣ末端への結合は、ペプチド合成において一般的に用いられる方法を本発明においても制限なく用いることができ、例えば、ＤＩＰＣＩによるエステル化により行うことができる。

[0060] ３－６．担体Ｆ

下記の構造を有する化合物：

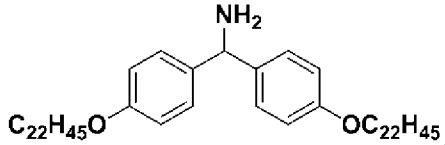
[0061] [化29]



（式中、Ｘは、それぞれ独立に１１～２９の整数である。）

最も好ましいものは下記式で表される、Ｂｉｓ－（４－ドコシロキシフェニル）－メチルアミンである。

[0062] [化30]



上記化合物のアミノ酸またはペプチドのＣ末端への結合は、ペプチド合成において一般的に用いられる方法を本発明においても制限なく用いることができ、例えば、ＤＩＣＰＩ／ＨＯＢｔによるアミド化により行うことができる。

[0063] ４．ペプチドの製造方法

本発明のペプチド合成方法は、溶解状態と不溶化状態を可逆的に繰り返すことができる担体を用いたペプチド製造方法に好適に使用することができる。

本発明のペプチド合成方法を含んだペプチド製造方法としては、例えば、以下のような工程を例示することができる。

（ｉ）カップリング工程

縮合剤の存在下、Ｎ－Ｆｍｏｃ保護アミノ酸またはペプチドと、Ｃ－担体保護アミノ酸またはペプチドを縮合させて、Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｃ－担体保護ペプチドを得る工程、

（ｉｉ）炭素数が１～１４である第一級または第二級のアルキルアミンまたは炭素数が１～１４である第一級または第二級の芳香族アミンまたはヒドロキシルアミン（以下アミンスカベンジャーと呼ぶ）を用いて、アミノ酸活性エステルのスカベンジ体を形成する工程、

（ｉｉｉ）ペプチドのＮ末端からＦｍｏｃ基を除去してＮ末端を脱保護する工程、

（ｉｖ）貧溶媒を用いて、ペプチドが結合した担体（Ｃ－担体保護ペプチド）を晶析・分離する工程、

（ｖ）上記工程（ｉ）～（ｖ）を、必要回数繰り返す工程、および

（ｖｉ）ペプチドから担体を除去して最終脱保護を行う工程。

さらに前記工程（ｉｖ）の後に以下の工程、

（ｖｉｉ）晶析・分離したＣ－担体保護ペプチドを有機溶媒で洗浄する工程、

を加えることもでき、それにより、アミノ酸活性エステルのスカベンジ体を

含む不純物の除去がより完全となる。

以下、それぞれの工程について説明する。

[0064] ４－１．カップリング工程

本工程では、例えば、溶媒中において、Ｎ－Ｆｍｏｃ保護アミノ酸と、Ｃ－担体保護ペプチド、Ｃ－担体保護アミノ酸またはＣ－担体保護アミノ酸アミドと、縮合剤（好ましくは縮合剤および活性化剤）とを混合することによって、アミノ酸残基が一つ伸長したＮ－Ｆｍｏｃ－Ｃ－担体保護ペプチドが得られる。また、Ｎ－Ｆｍｏｃ保護アミノ酸に替えてＮ－Ｆｍｏｃ保護ペプチドを用いれば、Ｎ－Ｆｍｏｃペプチドのアミノ酸残基の数だけアミノ酸残基が伸長したＮ－Ｆｍｏｃ－Ｃ－担体保護ペプチドが得られる。

[0065] 各成分の添加の方法や順序は、特に制限なく行うことができ、ペプチド合成におけるカップリング工程において通常用いられている方法を用いることができる。

[0066] Ｃ－保護担体ペプチドに対する、Ｎ－Ｆｍｏｃ保護アミノ酸またはＮ－Ｆｍｏｃ保護ペプチドの使用量は、Ｃ－担体保護ペプチド等に対して、通常１．０３～８当量、好ましくは１．０１～４当量、より好ましくは１．０５～２当量、さらに好ましくは１．１～１．５当量である。この範囲より少ないと、未反応のＣ－保護ペプチド等が残りやすく、アミノ酸の欠落を起こし易くなる。本発明のペプチド合成方法では、未反応のアミノ酸の活性エステルをその後に添加するアミンスカベンジャーでスカベンジして（捕獲して）、Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｃ－担体保護ペプチドのＮ末端の脱保護後に、有機溶媒を用いてそれらを容易に取り除くことができる。そのため、より多くのＮ－Ｆｍｏｃ保護アミノ酸またはＮ－Ｆｍｏｃ保護ペプチドを用いても、従来の方法に比べ残存の問題が生じない。

[0067] 縮合剤としては、ペプチド合成において一般的に用いられる縮合剤が、本発明においても制限なく用いることができ、これに限定されないが、例えば、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホニウムクロリド（ＤＭＴ－ＭＭ）、Ｏ－（ベンゾトリアゾール

－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＢＴＵ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）、Ｏ－（６－クロロベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＢＴＵ（６－Ｃｌ））、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（ＴＢＴＵ）、Ｏ－（６－クロロベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（ＴＣＴＵ）、（１－シアノ－２－エトキシ－２－オキソエチリデンアミノオキシ）ジメチルアミノ－モルホリノ－カルベニウムヘキサフルオロリン酸塩（ＣＯＭＵ）、ジイソプロピルカルボジイミド（ＤＩＰＣＩ）、ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、および１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（ＷＳＣ）をあげることができ、好ましくは、ＤＭＴ－ＭＭ、ＨＢＴＵ、ＨＡＴＵ、またはＣＯＭＵである。縮合剤の使用量は、Ｎ－Ｆｍｏｃ保護アミノ酸に対して、通常０．７～１．５当量、好ましくは０．８５～１．０当量である。

[0068] カップリング工程において、反応を促進し、ラセミ化などの副反応を抑制するために、好ましくは、活性化剤が添加される。ここで活性化剤とは、縮合剤との共存化で、アミノ酸を、対応する活性エステル、対称酸無水物などに導いて、ペプチド結合（アミド結合）を形成させやすくする試薬である。活性化剤としては、ペプチド合成において一般的に用いられる活性化剤が、本発明においても制限なく用いることができ、例えば、ＨＯＢｔ、ＨＯＣｔ、ＨＯＡｔ、ＨＯＯＢｔ、ＨＯＳｕ、ＨＯＰｈｔ、ＨＯＮｂ、ペンタフルオロフェノール等をあげることができ、好ましくは、ＨＯＢｔ、ＨＯＯＢｔ、ＨＯＣｔ、ＨＯＡｔ、ＨＯＮｂ、ＨＯＳｕである。活性化剤の使用量は、Ｎ－Ｆｍｏｃアミノ酸に対して、通常０～４．０当量、好ましくは０．１～１．５当量である。

カップリング工程で使用する溶媒は、ペプチド合成において一般的に用いられる溶媒が、本発明においても制限なく用いることができ、これに限定されないが、例えば、ＤＭＦ、ＮＭＰ、酢酸エチル、ＴＨＦ、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレンまたはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、ＴＨＦ、ＤＭＦまたはそれらの混合物である。溶媒の使用量は、Ｃ－担体保護ペプチド等を溶解した濃度が、通常０．３Ｍ～０．１ｍＭとなる量であり、好ましくは０．２Ｍ～１ｍＭとなる量である。

[0069] 反応温度は、ペプチド合成において一般的に用いられる温度が、本発明においても用いられ、例えば、通常－２０～４０℃、好ましくは０～３０℃の範囲内である。反応時（１サイクル）間は、通常０．５～３０時間である。

[0070] ４－２．アミンスカベンジャーによるアミノ酸活性エステルのスカベンジ体形成工程

本発明を用いたペプチド製造方法においては、アミノ酸のカップリング工程の後に、アミンスカベンジャーを反応系に添加して、未反応のアミノ酸活性エステルをスカベンジ（捕獲）することを特徴とする。

本発明において用いることができるアミンスカベンジャーとしては、第一級または第二級のアルキルアミン、または第一級または第二級芳香族アミン、またはヒドロキシルアミンをあげることができる。これに限定されないが、本発明で用いることができるアルキルアミンとしては、例えば、炭素数１～１４のアルキルアミンをあげることができ、好ましくは炭素数２～１０のアルキルアミン、より好ましくは炭素数２～８のアルキルアミン、さらに好ましくは炭素数３～４のアルキルアミンである。また本発明で用いることができる芳香族アミンとしては、たとえば炭素数１～１４の芳香族アミンをあげることができ、好ましくは炭素数６～１０の芳香族アミンである。具体的なアミンスカベンジャーとしては、これに限定されないが、例えば、プロピルアミン、メチルアミン、ヘキシルアミン、アニリン、トルイジン、２，４，６－トリメチルアニリン、アニシジン、フェネチジン、ヒドロキシルアミンをあげることができ、特に好ましくは、プロピルアミンである。

アミンスカベンジャーの添加量は、理論上残存するアミノ酸当量に対して、通常１～３０当量、好ましくは１～１５当量、より好ましくは２～６当量、さらに好ましくは３～４当量である。アミンスカベンジャーの添加量がこの範囲より少ないと、アミノ酸活性エステルのスカベンジ（捕獲）が不充分となり、Ｎ－Ｆｍｏｃ保護アミノ酸またはペプチドを後の工程で除去しにくくなり、一方、この範囲より多いと、未反応アミンスカベンジャーの除去が困難になる。

[0071] ４－３．Ｎ末端脱保護工程

本発明の方法を用いたペプチド製造方法においては、Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｃ－担体保護ペプチドからのＦｍｏｃ基の除去を、反応系中のアミノ酸活性エステルをアミンスカベンジャーによりスカベンジ（捕獲）してスカベンジ体を形成させた後に行う。Ｎ末端からのＦｍｏｃ基の除去は、ペプチド合成において一般的に用いられる除去方法が、本発明においても制限なく用いることができる。これに制限されないが、例えば、ＤＢＵ及びピペリジンを用いて行うことができる。また、この後に塩化アンモニウム水溶液、塩化ナトリウム水溶液、またはその両方を用いる水洗を行ってもよい。

[0072] ４－４．担体保護ペプチドの晶析・分離工程

本発明の方法を用いたペプチド製造方法においては、Ｆｍｏｃ基を除去したＣ－担体保護ペプチドを不溶化して（結晶させ）分離することができる。不溶化は、例えば、Ｃ－担体保護ペプチドが溶解している溶液の組成を変化させることにより行うことができる。不溶化（晶析）させるための条件は、用いる担体の種類や合成されたＣ－担体保護ペプチドの種類や長さに応じて、適宜選択できる。例えば、これに限定されないが、以下のような手段をあげることができる。

[0073] （組成変化手段）

本発明の方法において好ましく用いられる溶液組成を変化させる手段としては、Ｃ－担体保護ペプチドが溶解している溶液の組成を変化させることのできる手段であれば、特に制限されるものではない。溶液組成を変化させる

好ましい手段としては、例えば、Ｃ－担体保護ペプチドが溶解している溶液にそのまま、または溶液の溶媒を濃縮した後、貧溶媒を加えて晶析する手段が挙げられる。ここで、濃縮とは、溶媒の一部または全部を留去することをいう。その後、析出した結晶を、例えばろ過や遠心分離により分離することができる。分離した結晶は、好ましくは、有機溶媒で洗浄することにより、結晶と一緒に分離された不純物等を結晶化したＣ－担体保護ペプチドから完全に除去できる。

本発明における貧溶媒は、Ｃ－保護アミノ酸アミドが貧溶、すなわち、Ｃ－保護アミノ酸アミドが溶解しにくい、または溶解しない溶媒をいう。Ｃ－保護アミノ酸アミドが溶解しにくい、又は溶解しないとは、Ｃ－保護アミノ酸アミドの溶解度が２５℃において１質量％未満となる常温で液状の溶媒であればよく、アセトニトリル、任意割合の含水アセトニトリル、メタノール、任意割合の含水メタノール、水であることが好ましい。

[0074] 以上のように、本発明の方法を用いれば、縮合反応（カップリング反応）から脱保護反応までをワンポット合成で行うことができる。

[0075] ４－５．最終脱保護工程

最終脱保護工程で、所望のアミノ酸残基数を有するＣ－担体保護ペプチドのＣ末端の担体を除去することによって、最終目的物であるペプチドを得ることができる。

Ｃ末端の担体の除去の方法には特に限定は無く、自体公知の脱保護法を使用すればよい。

例えば、ＴＦＡを用いた脱保護法を用いることができ、より具体的には、Ｋａを用いた場合は５０～１００％トリフルオロ酢酸で、Ｋｂを用いた場合は１～１００％トリフルオロ酢酸で、Ｋｃを用いた場合は９５～１００％トリフルオロ酢酸で、担体Ｄ及び担体Ｅを用いた場合は１～１００％トリフルオロ酢酸で、担体Ｆを用いた場合は９５～１００％トリフルオロ酢酸で脱保護するのが好ましい。

[0076] 得られた最終目的物であるペプチドは、ペプチド化学で常用される方法に

従って、単離精製することができる。例えば、反応混合物を抽出洗浄、晶析、クロマトグラフィーなどによって、最終目的物であるペプチドを単離精製することができる。

[0077] 本発明のペプチド合成方法により製造されるペプチドの種類は特に限定されないが、ペプチドのアミノ酸残基数が、例えば、数十以下程度であることが好ましい。本発明のペプチド合成方法によって得られるペプチドは、既存のまたは未知の合成ペプチドや天然ペプチドと同様に、様々な分野、例えばこれに限定されないが、医薬、食品、化粧品、電子材料等の分野に利用できる。

実施例

[0078] 以下、下記に示された配列のペプチドを例として合成方法を示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

（ペプチドA）Ｈ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）Ａｌａ－ＯＫｂ

（ペプチドB）Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｍｅｔ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｉｌｅ－Ｇｌｙ－ＯＨ

（ペプチドC）Ｈ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｓｅｒ（$\psi_{Me,Me}$ Ｐｒｏ）－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｐｈｅ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＫｂ

（ペプチドD）H-D-Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ｈｙｐ－Ｇｌｙ－Ｔｈｉ－Ｓｅｒ－D-Ｔｉｃ－Ｏｉｃ－Ａｒｇ－ＯＨ

（ペプチドE）Ｈ－Ａｌａ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｓｅｒ（$\psi_{Me,Me}$ Ｐｒｏ）－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｐｈｅ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－Ｌｅｕ－ＯＫｂ

（ペプチドF）Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－Ｐｈｅ－Ｇｌｙ－ＯＨ

（ペプチドG）ＨＣｌ・Ｈ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）

－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－Ｐｈｅ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｍｅｔ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｉｌｅ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｓｅｒ（$\psi_{Me,Me}$ Ｐｒｏ）－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｐｈｅ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＫｂ

（ペプチドH）Ｈ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｐｈｅ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ－Ｍｅｔ－Ａｓｐ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｇｌｙ－Ｇｌｎ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｃｙｓ－Ａｓｎ－Ｓｅｒ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｙｒ－ＯＨ（７Ｃｙｓ－２３Ｃｙｓ，ＳＳ結合）

（ペプチドＩ）Ｈ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｉｌｅ－Ｐｒｏ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－Ｌｅｕ－ＯＫｂ

（ペプチドＪ）Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－Ｇｌｙ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－Ｐｈｅ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ

（ペプチドK）Ｆｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－ＯＨ

（ペプチドL）Ｈ－Ｄ-Ｐｈｅ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－Ｇｌｙ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－Ｐｈｅ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｉｌｅ－Ｐｒｏ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－Ｌｅｕ－ＯＫｂ

（ペプチドM）Ｈ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ａｓｎ－Ｇｌｙ－Ａｓｐ－Ｐｈｅ－Ｇｌｕ－Ｇｌｕ－Ｉｌｅ－Ｐｒｏ－Ｇｌｕ－Ｇｌｕ－Ｔｙｒ－Ｌｅｕ－ＯＨ

（ペプチドN）Ｈ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ａｌａ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｐｒｏ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＫｂ

（ペプチドO）Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）Ｌｅｕ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ａｒｇ（ｐｂｆ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ

）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ

（ペプチドＰ）Ｂｏｃ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｓｅｒ（ｎ－Ｏｃｔａｎｏｙｌ）－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｐｒｏ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）－ＧＩｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨ

（ペプチドＱ）Ｂｏｃ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｓｅｒ（ｎ－Ｏｃｔａｎｏｙｌ）－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｐｒｏ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）－ＧＩｎ（Ｔｒｔ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｌｅｕ－ＧＩｎ（Ｔｒｔ）－ＧＩｎ（Ｔｒｔ）－Ａｒｇ（ｐｂｆ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ａｌａ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｌｅｕ－ＧＩｎ（Ｔｒｔ）－Ｐｒｏ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＫｂ

（ペプチドＲ）Ｈ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ（ｎ－Ｏｃｔａｎｏｙｌ）－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｐｒｏ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－ＧＩｎ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－ＧＩｎ－ＧＩｎ－Ａｒｇ－Ｌｙｓ－Ｇｌｕ－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｌｙｓ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ａｌａ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－ＧＩｎ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ－ＯＨ

[0079] 本明細書中および以下の実施例においては、下記の略号を用いた。

ＡＡｓ：１以上の任意のアミノ酸残基

ＡＡｘ：任意のアミノ酸残基

Ｂｏｃ：ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル

ＣＯＭＵ：（１－シアノ－２－エトキシ－２－オキソエチリデンアミノオキシ）ジメチルアミノ－モルホリノ－カルベニウムヘキサフルオロリン酸塩

ＣＰＭＥ：シクロペンチルメチルエーテル

ＤＢＵ：１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン

ＤＣＭ：ジクロロメタン

ＤＩＰＣＩ：ジイソプロピルカルボジイミド

ＤＭＡＰ：Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－アミノピリジン

ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＤＭＴ－ＭＭ：４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－

イル）－４－メチルモルホニウムクロリド

ＥＤＴ：１，２－エタンジチオール

ＨＡＴＵ：Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

ＨＢＴＵ：Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

ＨＯＡｔ：１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール

ＨＯＢｔ：１－ヒドロキシベンゾトリアゾール

Ｋａ：３，４，５－トリオクタデシロキシベンジル

Ｋｂ：２，４－ジドコシロキシベンジル

Ｋｃ：３，５－ジドコシロキシベンジル

Ｍｅ：メチル

Ｏｘｙｍａ：シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル

Ｐｂｆ：２，２，４，６，７－ペンタメチルジヒドロベンゾフラン－５－スルホニル

Ｓｕ：スクシンイミドイル

ｔＢｕ：ｔｅｒｔ－ブチル

ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸

ＴＦＥ：２，２，２－トリフルオロエタノール

ＴＨＦ：テトラヒドロフラン

ＴＩＳ：トリイソプロピルシラン

ＷＳＣ・ＨＣＩ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩

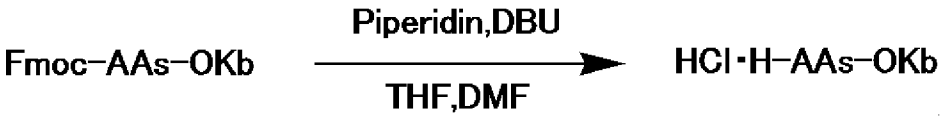
[0080]（一般合成法）

以下に本実施例で用いた一般合成法を示す。

（１）脱－Ｆｍｏｃ一般合成法

[0081]

[化31]



出発原料をＴＨＦ：ＤＭＦ（９／１）の混合液に０．０５Ｍになるよう溶解し、ピペリジン（１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（１ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で１０分間攪拌した。反応液のｐＨが６前後になるまで濃塩酸を加えて減圧下溶媒を留去した。残渣にアセトニトリル：水＝９：１の混合液を加えて析出した沈殿物をろ過し、アセトニトリル：水＝９：１の混合液で懸洗し、さらにアセトニトリル懸洗を行い、得られた固形物を減圧乾燥し、脱Ｆｍｏｃ体を得た。

[0082] （２）アミノ酸縮合一般合成法

[0083] [化32]

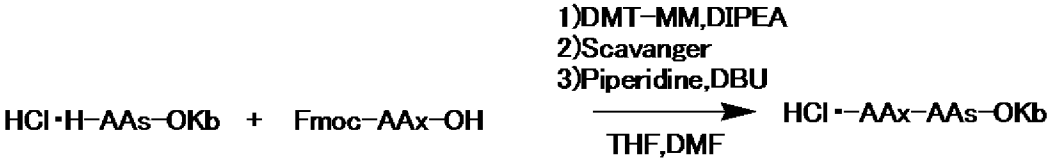


出発原料をＴＨＦ：ＤＭＦ（９／１）の混合液に０．０５Ｍになるように溶解し、Ｆｍｏｃ－ＡＡｘ－ＯＨ（１．３ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（１．１３ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣にアセトニトリルを加えて析出した沈殿物をろ過し、アセトニトリル懸洗２回を行い、得られた固形物を減圧乾燥し、アミノ酸縮合物を得た。

[0084] 以下は、本発明の実施例で用いた、本発明の方法の特徴であるアミンスカベンジャー存在下での脱保護法を示す。アミンスカベンジャーの例として、プロピルアミンを用いた例を示す。

（３）アミンスカベンジャーを加える１ｐｏｔ縮合脱保護法

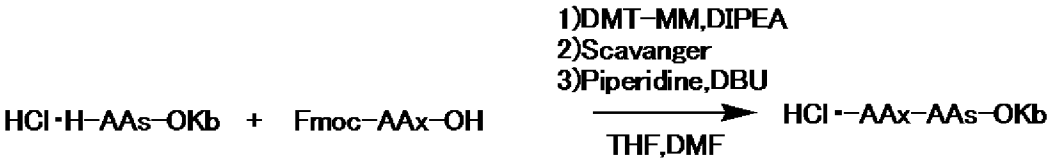
[0085] [化33]



出発原料をＴＨＦ：ＤＭＦ（９／１）の混合液に０．０５Ｍになるように溶解し、Ｆｍｏｃ－ＡＡｘ－ＯＨ（１．３ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（１．１３ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（１．１３ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとしてプロピルアミン（１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。ＨＯＢＴ（１ｅｑｕｉｖ）、ピペリジン（１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（８ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で１０分間攪拌した。反応液のｐＨが６前後になるまで濃塩酸を加えて減圧下溶媒を留去した。残渣にアセトニトリル：水＝１：１の混合液を加えて析出した沈殿物をろ過し、アセトニトリル：水＝９：１の混合液で懸洗し、さらにアセトニトリル懸洗を行い、得られた固形物を減圧乾燥し、アミノ酸縮合物を得た。

[0086] （４）アミンスカベンジャーを加え、塩化アンモニウム水溶液で洗浄を行う１ｐｏｔ縮合脱保護法

[0087] [化34]



出発原料をＴＨＦ：ＤＭＦ（９／１）の混合液に０．０５Ｍになるように溶解し、Ｆｍｏｃ－ＡＡｘ－ＯＨ（１．３ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（１．１３ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（１．１３ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとしてプロピルアミン（１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。ＨＯＢＴ（１ｅｑｕｉｖ）、ピペリジン（１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（８ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で１０分間攪拌した。反応液のｐＨが６前後になるまで濃塩酸を加えた。反応液に反応溶媒の倍量の飽和塩化アンモニウム水溶液：水＝１：２の溶液を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。さらに反応溶媒の倍量の飽和食塩水：水＝１：２の溶液を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。さらに、反応溶媒の倍量の飽和食塩水を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。得ら

れた有機層を減圧下で溶媒留去した。残渣にアセトニトリル：水＝１：１の混合液を加えて析出した沈殿物をろ過し、アセトニトリル：水＝９：１の混合液で懸洗し、さらにアセトニトリル懸洗を行い、得られた固形物を減圧乾燥し、アミノ酸縮合物を得た。

[0088] 次いで、本発明で用いた担体をペプチドから脱保護する（切り離す）方法を示す。

（５）Ｋｂ保護基一般脱保護法

[0089] [化35]



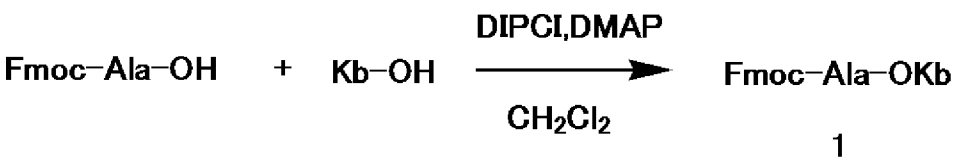
原料をＤＣＭに０．０１Ｍになるように溶解し、そのＤＣＭの１／１０量のＴＦＥを加え、更にそのＤＣＭ量の１／１００量のＴＦＡを加えて室温で３０分間攪拌した。沈殿物をろ過し、ろ液をＤＩＰＥＡでｐＨ＝９になるように調整し、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加えて析出した沈殿物をろ過し、得られた固形物をＴＨＦ及びトルエンに溶解後、減圧下留去した。得られた固形物にジイソプロピルエーテルを加える懸洗を３回行い、得られた固形物を減圧乾燥し、脱Ｋｂ保護体を得た。

[0090] 以下、本発明の方法を用いたペプチド合成を示す。

（実施例１）中間体（化合物２）の合成

化合物１の合成

[0091] [化36]



２，４－ジドコシロキシベンジルアルコール（「Ｋｂ－ＯＨ」と表記する）（３．７９ｇ，５．００ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５０ｍＬ）に溶解し、Ｆｍｏｃ－Ａｌａ－ＯＨ（２．３４ｇ，７．５０ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）、ＤＩＰＣＩ（１１６９μＬ，７．５０ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）、お

よびＤＭＡＰ（３１ｍｇ，０．２５ｍｍｏｌ，０．０５ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。プロピルアミン（４１１μＬ，５．００ｍｍｏｌ，１．０ｅｑｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。沈殿物をろ過し、ろ液を減圧下留去した。残渣にＭｅＯＨを加えて析出した沈殿物をろ過し、ＭｅＯＨ懸洗を２回、アセトニトリル懸洗を行い、得られた固形物を減圧乾燥し、化合物１（５．０２ｇ，９５．５％）を得た。

[0092] 化合物２の合成



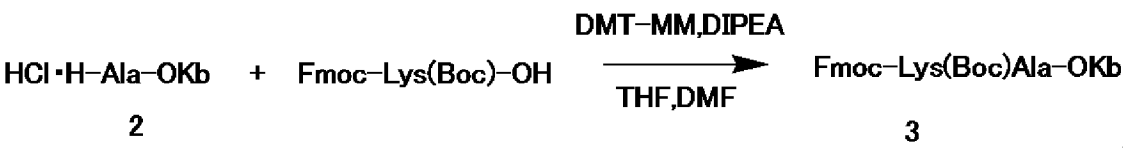
Fmoc-Ala-OKb (1) → HCl･H-Ala-OKb (2)

化合物１（５．００ｇ，４．７６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（８６ｍＬ）とＤＭＦ（１０ｍｌ）の混合液に溶解し、ピペリジン（７０７μＬ，７．１４ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（７１２μＬ，４．７６ｍｍｏｌ，１ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で１０分間攪拌した。反応液のｐＨが６前後になるまで濃塩酸を加えて減圧下溶媒を留去した。残渣にアセトニトリル：水＝９：１の混合液を加えて析出した沈殿物をろ過し、アセトニトリル：水＝９：１の混合液で懸洗し、さらにアセトニトリル懸洗を行い、得られた固形物を減圧乾燥し、化合物２（４．０５ｇ，９８．３％）を得た。

[0093] （比較例１）Ｈ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）Ａｌａ－ＯＫｂ（化合物４）の２段階合成

化合物３の合成

[0094] [化37]



HCl･H-Ala-OKb (2) + Fmoc-Lys(Boc)-OH → Fmoc-Lys(Boc)Ala-OKb (3)

実施例１で得られた化合物２（８６ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）とＤＭＦ（０．２ｍｌ）の混合液に溶解し、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（６１ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ，１．３ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（３２ｍｇ，０．１１３ｍｍｏｌ，１．１３ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩ

ＰＥＡ（２１μＬ，０．１２ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣にアセトニトリルを加えて析出した沈殿物をろ過し、アセトニトリル懸洗２回を行い、得られた固形物を減圧乾燥し、化合物３（１２８．５ｍｇ，ｑｕａｎｔ）を得た。

[0095] 化合物４の合成

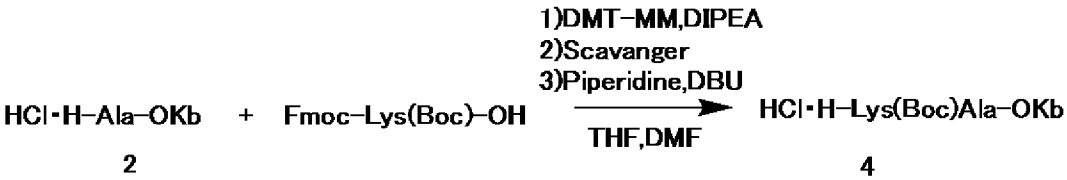
[0096] [化38]



化合物３（１１９ｍｇ，０．０９３ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）とＤＭＦ（０．２ｍｌ）の混合液に溶解し、ピペリジン（１４μＬ，０．１４ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（２８μＬ，０．２８ｍｍｏｌ，２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で１０分間攪拌した。反応液のｐＨが６前後になるまで濃塩酸を加えて減圧下溶媒を留去した。残渣にアセトニトリル：水＝１：１の混合液を加えて析出した沈殿物をろ過し、アセトニトリル：水＝９：１の混合液で懸洗し、さらにアセトニトリル懸洗を行い、得られた固形物を減圧乾燥し、化合物４（９２．５ｍｇ，９０．７％）を得た。

[0097] （実施例２）Ｈ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）Ａｌａ－ＯＫｂ（化合物４）のアミンスカベンジャーを加えた合成（１）

[0098] [化39]

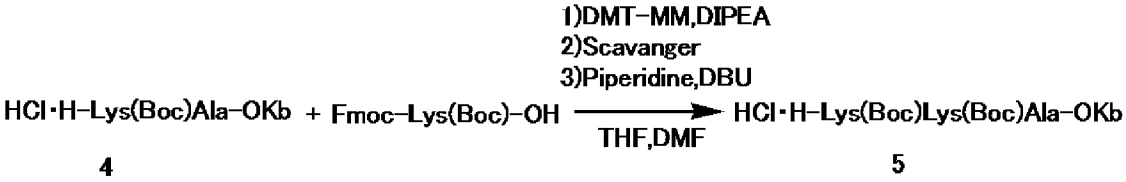


実施例１で得られた化合物２（１７３ｍｇ，０．２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４ｍＬ）とＤＭＦ（０．４ｍｌ）の混合液に溶解し、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（１２２ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ，１．３ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（６５ｍｇ，０．２２６ｍｍｏｌ，１．１３ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（４２μＬ，０．２４ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室

温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとしてプロピルアミン（１９．７μＬ，０．２４ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。ＨＯＢＴ（３０．６ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ，１ｅｑｕｉｖ）、ピペリジン（３０μＬ，０．３ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（２３９μＬ，１．６ｍｍｏｌ，８ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で１０分間攪拌した。反応液のｐＨが６前後になるまで濃塩酸を加えて減圧下溶媒を留去した。残渣にアセトニトリル：水＝１：１の混合液を加えて析出した沈殿物をろ過し、アセトニトリル：水＝９：１の混合液で懸洗し、さらにアセトニトリル懸洗を行い、得られた固形物を減圧乾燥し、化合物４（９２．５ｍｇ，９０．７％）を得た。

[0099] （実施例３）Ｈ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）Ａｌａ－ＯＫｂ（化合物５）のアミンスカベンジャーを加えた合成

[0100] [化40]

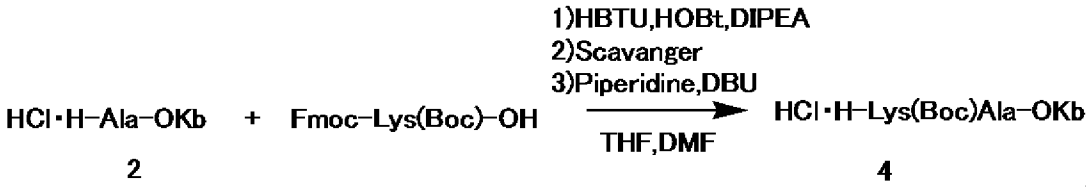


実施例２で得られた化合物４（１０９ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）とＤＭＦ（０．２ｍｌ）の混合液に溶解し、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（６１ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ，１．３ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（３２ｍｇ，０．１１３ｍｍｏｌ，１．１３ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（２１μＬ，０．１２ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとしてプロピルアミン（９．９μＬ，０．１２ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。ピペリジン（１５μＬ，０．１５ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（１０５μＬ，１．４ｍｍｏｌ，７ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で１０分間攪拌した。以下、実施例２と同様にして、化合物５（１１５．２ｍｇ，８７．２％）を得た。

[0101] （実施例４）Ｈ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）Ａｌａ－ＯＫｂ（化合物４）のアミンス

カベンジャーを加えた合成（２）

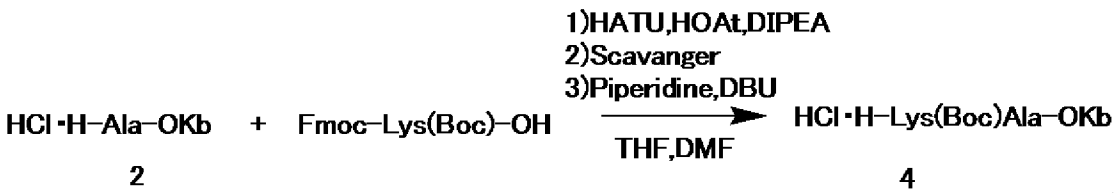
[0102] [化41]



実施例１で得られた化合物２（８６ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）とＤＭＦ（０．２ｍｌ）の混合液に溶解し、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（６１ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ，１．３ｅｑｕｉｖ）、ＨＢＴＵ（４４ｍｇ，０．１１３ｍｍｏｌ，１．１３ｅｑｕｉｖ）、ＨＯＢｔ（１８ｍｇ，０．１１３ｍｍｏｌ，１．１３ｅｑｕｉｖ）およびＤＩＰＥＡ（８７μＬ，０．５ｍｍｏｌ，５ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとしてプロピルアミン（９．９μＬ，０．１２ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。ピペリジン（１５μＬ，０．１５ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（１２０μＬ，１．６ｍｍｏｌ，８ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で１０分間撹拌した。以下、実施例２と同様にして、化合物４（１０９．２ｍｇ，９９．９％）を得た。

[0103] （実施例５）Ｈ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）Ａｌａ－ＯＫｂ（化合物４）のアミンスカベンジャーを加えた合成（３）

[0104] [化42]

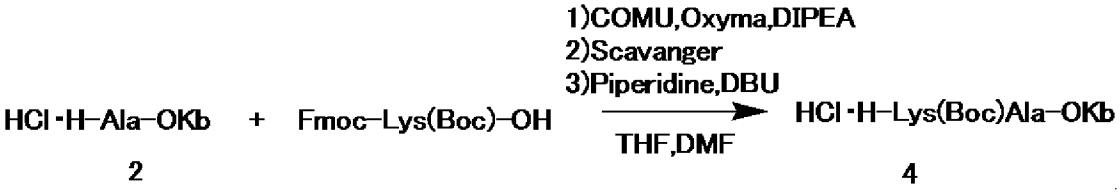


実施例１で得られた化合物２（８６ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）とＤＭＦ（０．２ｍｌ）の混合液に溶解し、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（６１ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ，１．３ｅｑｕｉｖ）、ＨＡＴＵ（４４ｍｇ，０．１１３ｍｍｏｌ，１．１３ｅｑｕｉｖ）、ＨＯＡｔ（１６

ｍｇ，０．１１３ｍｍｏｌ，１．１３ｅｑｕｉｖ）およびＤＩＰＥＡ（８７μＬ，０．５ｍｍｏｌ，５ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとしてプロピルアミン（９．９μＬ，０．１２ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。ピペリジン（１５μＬ，０．１５ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（１２０μＬ，１．６ｍｍｏｌ，８ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で１０分間攪拌した。以下、実施例２と同様にして、化合物４（１０３．５ｍｇ，９４．７％）を得た。

[0105] （実施例６）Ｈ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）Ａｌａ－ＯＫｂ（化合物４）のアミンスカベンジャーを加えた合成（４）

[0106] [化43]



実施例１で得られた化合物２（８６ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）とＤＭＦ（０．２ｍｌ）の混合液に溶解し、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（６１ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ，１．３ｅｑｕｉｖ）、ＣＯＭＵ（５０ｍｇ，０．１１３ｍｍｏｌ，１．１３ｅｑｕｉｖ）、Ｏｘｙｍａ（１７ｍｇ，０．１１３ｍｍｏｌ，１．１３ｅｑｕｉｖ）およびＤＩＰＥＡ（８７μＬ，０．５ｍｍｏｌ，５ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとしてプロピルアミン（９．９μＬ，０．１２ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。ピペリジン（１５μＬ，０．１５ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（１２０μＬ，１．６ｍｍｏｌ，８ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で１０分間攪拌した。以下、実施例２と同様にして、化合物４（１０５．７ｍｇ，９６．７％）を得た。

[0107] （実施例７）Ｈ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）Ａｌａ－ＯＫｂ（化合物４）のアミンスカベンジャーを加えた合成（５）

実施例１で得られた化合物２（８６ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）とＤＭＦ（０．１ｍｌ）の混合液に溶解し、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（６１ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ，１．３ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（３２ｍｇ，０．１１３ｍｍｏｌ，１．１３ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（２１μＬ，０．１２ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとしてプロピルアミン（２．５μＬ，０．０３ｍｍｏｌ，０．３ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。ＨＯＢＴ（３０．６ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ，１ｅｑｕｉｖ）、ピペリジン（３０μＬ，０．３ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（２３９μＬ，１．６ｍｍｏｌ，８ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で１０分間攪拌した。以下、実施例２と同様にして、化合物４（１０５．３ｍｇ，９６．３％）を得た。

[0108] （実施例８）Ｈ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）Ａｌａ－ＯＫｂ（化合物４）のアミンスカベンジャーを加えた合成（６）

実施例１で得られた化合物２（８６ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）とＤＭＦ（０．１ｍｌ）の混合液に溶解し、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（６１ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ，１．３ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（３２ｍｇ，０．１１３ｍｍｏｌ，１．１３ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（２１μＬ，０．１２ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとしてプロピルアミン（４．９μＬ，０．０６ｍｍｏｌ，０．６ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。ＨＯＢＴ（３０．６ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ，１ｅｑｕｉｖ）、ピペリジン（３０μＬ，０．３ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（２３９μＬ，１．６　ｍｍｏｌ，８ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で１０分間攪拌した。以下、実施例２と同様にして、化合物４（１０５．６ｍｇ，９６．６％）を得た。

[0109] （実施例９）Ｈ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）Ａｌａ－ＯＫｂ（化合物４）のアミンスカベンジャーを加えた合成（７）

実施例１で得られた化合物２（８６ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）とＤＭＦ（０．１ｍｌ）の混合液に溶解し、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（６１ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ，１．３ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（３２ｍｇ，０．１１３ｍｍｏｌ，１．１３ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（２１μＬ，０．１２ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとしてプロピルアミン（１９．７μＬ，０．２４ｍｍｏｌ，２．４ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。ＨＯＢＴ（３０．６ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ，１ｅｑｕｉｖ）、ピペリジン（３０μＬ，０．３ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（２３９μＬ，１．６ｍｍｏｌ，８ｅｑｕｉｖ）　を加えて室温で１０分間攪拌した。以下、実施例２と同様にして、化合物４（１０５．６ｍｇ，９６．６％）を得た。

[0110] （実施例１０）Ｈ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）Ａｌａ－ＯＫｂ（化合物４）のアミンスカベンジャーを加えた合成（８）

実施例１で得られた化合物２（８６ｍｇ，０．１　ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）とＤＭＦ（０．１ｍｌ）の混合液に溶解し、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（６１ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ，１．３ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（３２ｍｇ，０．１１３ｍｍｏｌ，１．１３ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（２１μＬ，０．１２ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとしてプロピルアミン（３７μＬ，０．４５ｍｍｏｌ，４．５ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。ＨＯＢＴ（３０．６ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ，１ｅｑｕｉｖ）、ピペリジン（３０μＬ，０．３ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（２３９μＬ，１．６ｍｍｏｌ，８ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で１０分間攪拌した。以下、実施例２と同様にして、化合物４（１０５．２ｍｇ，９６．２％）を得た。

[0111] （実施例１１）Ｈ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）Ａｌａ－ＯＫｂ（化合物４）のアミンスカベンジャーを加えた合成（９）

実施例１で得られた化合物２（８６ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）とＤＭＦ（０．１ｍｌ）の混合液に溶解し、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（６１ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ，１．３ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（３２ｍｇ，０．１１３ｍｍｏｌ，１．１３ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（２１μＬ，０．１２ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとして４０％のメチルアミン水溶液（１０．３μＬ，０．１２ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。ＨＯＢＴ（３０．６ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ，１ｅｑｕｉｖ）、ピペリジン（３０μＬ，０．３ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（２３９μＬ，１．６ｍｍｏｌ，８ｅｑｕｉｖ）　を加えて室温で１０分間攪拌した。以下、実施例２と同様にして、化合物４（１０１．６ｍｇ，９３．０％）を得た。

[0112] （実施例１２）Ｈ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）Ａｌａ－ＯＫｂ（化合物４）のアミンスカベンジャーを加えた合成（１０）

実施例１で得られた化合物２（８６ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）とＤＭＦ（０．１ｍｌ）の混合液に溶解し、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（６１ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ，１．３ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（３２ｍｇ，０．１１３ｍｍｏｌ，１．１３ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（２１μＬ，０．１２ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとして５０％のヒドロキシルアミン水溶液（７．１μＬ，０．１２ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。ＨＯＢＴ（３０．６ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ，１ｅｑｕｉｖ）、ピペリジン（３０μＬ，０．３ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（２３９μＬ，１．６ｍｍｏｌ，８ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で１０分間攪拌した。以下、実施例２と同様にして、化合物４（１０４．１ｍｇ，９５．２％）を得た。

[0113] （実施例１３）Ｈ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）Ａｌａ－ＯＫｂ（化合物４）のアミンスカベンジャーを加えた合成（１１）

実施例１で得られた化合物２（８６ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）とＤＭＦ（０．１ｍｌ）の混合液に溶解し、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（６１ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ，１．３ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（３２ｍｇ，０．１１３ｍｍｏｌ，１．１３ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（２１μＬ，０．１２ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとしてヘキシルアミン（１５．９μＬ，０．１２ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。ＨＯＢＴ（３０．６ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ，１ｅｑｕｉｖ）、ピペリジン（３０μＬ，０．３ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（２３９μＬ，１．６ｍｍｏｌ，８ｅｑｕｉｖ）　を加えて室温で１０分間攪拌した。以下、実施例２と同様にして、化合物４（１０４．６ｍｇ，９５．７％）を得た。

[0114] （実施例１４）Ｈ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）Ａｌａ－ＯＫｂ（化合物４）のアミンスカベンジャーを加えた合成（１２）

実施例１で得られた化合物２（８６ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）とＤＭＦ（０．１ｍｌ）の混合液に溶解し、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（６１ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ，１．３ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（３２ｍｇ，０．１１３ｍｍｏｌ，１．１３ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（２１μＬ，０．１２ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとしてデシルアミン（１５．９μＬ，０．１２ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。ＨＯＢＴ（３０．６ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ，１ｅｑｕｉｖ）、ピペリジン（３０μＬ，０．３ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（２３９μＬ，１．６ｍｍｏｌ，８ｅｑｕｉｖ）　を加えて室温で１０分間攪拌した。以下、実施例２と同様にして、化合物４（１０７．５ｍｇ，９８．４％）を得た。

[0115] （比較例２）Ｈ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）Ａｌａ－ＯＫｂ（化合物４）の本発明以外のアミンスカベンジャーを加えた合成（１３）

実施例１で得られた化合物２（８６ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）とＤＭＦ（０．１ｍｌ）の混合液に溶解し、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（６１ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ，１．３ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（３２ｍｇ，０．１１３ｍｍｏｌ，１．１３ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（２１μＬ，０．１２ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとして２－アミノエタノール（７．２μＬ，０．１２ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。ＨＯＢＴ（３０．６ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ，１ｅｑｕｉｖ）、ピペリジン（３０μＬ，０．３ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（２３９μＬ，１．６ｍｍｏｌ，８ｅｑｕｉｖ）　を加えて室温で１０分間攪拌した。以下、実施例２と同様にして、化合物４（１０３．６ｍｇ，９４．８％）を得た。

[0116] （実施例１５）Ｈ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）Ａｌａ－ＯＫｂ（化合物４）のアミンスカベンジャーを加えた合成（１４）

実施例１で得られた化合物２（８６ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）とＤＭＦ（０．１ｍｌ）の混合液に溶解し、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（１８７ｍｇ，０．４ｍｍｏｌ，４．０ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（１００ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ，３．６ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（２１μＬ，０．１２ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとしてプロピルアミン（９９μＬ，１．２ｍｍｏｌ，１２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。ＨＯＢＴ（３０．６ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ，１ｅｑｕｉｖ）、ピペリジン（３０μＬ，０．３ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（２３９μＬ，１．６ｍｍｏｌ，８ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で１０分間攪拌した。以下、実施例２と同様にして、化合物４（１０４．２ｍｇ，９５．３％）を得た。

[0117] （実施例１６）Ｈ－Ａｌａ－ＯＫｂ（化合物２），Ｈ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）Ａｌａ－ＯＫｂ（化合物４），Ｈ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）Ａｌａ－ＯＫｂ（化合物５）のＨＰＬＣによる純度測定

（１）サンプル作成（共通）

上記各実施例および比較例で得られた化合物１ｍｇを量りとり、０．５ｍＬのＴＨＦに溶解し、０．１Ｍ　Ｆｍｏｃ－ＯＳｕ　ＴＨＦ溶液（２０μＬ，０．０２ｍｍｏｌ，約２ｅｑｕｉｖ）及び０．２Ｍ　ＤＩＰＥＡ　ＴＨＦ溶液（１０μＬ，０．０２ｍｍｏｌ，約２ｅｑｕｉｖ）を加え室温で１時間撹拌した。風乾後、アセトニトリルで３回懸洗し、減圧乾燥した。得られた固形物にＨＰＬＣ用ＴＨＦ（安定剤不含有）を１ｍｌ加え溶解し、０．２μｍのメンブレンフィルターでろ過を行い、得られたろ液をＨＰＬＣ用サンプルとし、ＨＰＬＣ測定に供した。

[0118] （２）ＨＰＬＣ測定

以下の条件でＨＰＬＣ測定を行った。

＜逆相ＨＰＬＣ＞

カラム：逆相Ｃ４カラム

移動相Ａ：ＴＨＦ：CH_3CN＝８：２混合液

移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡ含有水

流速：０．２ｍｌ／分

グラジエント：Ａ　７０％から１００％３０分

検出波長：２５４ｎｍ

＜順相ＨＰＬＣ＞

カラム：順相シリカゲルカラム

移動相Ａ：Ｅｔｈｙｌ　Ａｃｅｔａｔｅ

移動相Ｂ：ｎ－Ｈｅｘａｎｅ

流速：０．２ｍｌ／分

グラジエント：移動相Ａ　０％から１００％３０分

検出波長：２８０ｎｍ

[0119] 結果を以下の表１に示す。

[0120]

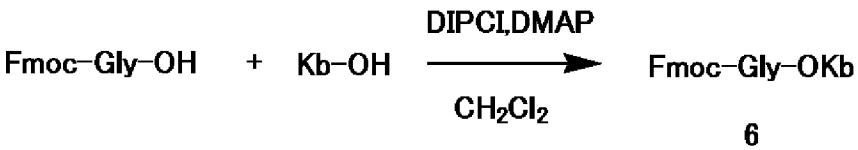
[表1]

	化合物２含量（逆相）	化合物４含量（逆相）	化合物５含量（順相）
実施例１	99.35%	0	0
比較例１	0	99.46%	0.05%
実施例２	0	99.12%	0
実施例３	0	0	100%
実施例４	0	98.36%	0
実施例５	0	99.03%	0
実施例６	0	99.29%	0
実施例７	0	99.78%	0
実施例８	0	99.71%	0
実施例９	0	99.78%	0
実施例１０	0	99.74%	0
実施例１１	0	99.29%	0.03%
実施例１２	0	99.31%	0
実施例１３	0	98.26%	0
実施例１４	0	99.21%	0
実施例１５	0	98.42%	0
比較例２	0	99.54%	0.20%

[0121] （実施例１７）ＨＣｌ・Ｈ－Ｉｌｅ－Ｇｌｙ－ＯＫｂ（化合物１４）の合成

化合物６の合成

[0122] [化44]



6

２，４－ジドコシロキシベンジルアルコール（「ＫｂＯＨ」と表記する）（１．５１ｇ，２．００ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５０ｍＬ）に溶解し、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨ（８９２ｍｇ，３．０ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）、ＤＩＰＣＩ（４６７μＬ，３．０ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）、およびＤＭＡＰ（１２ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ，０．０５ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。沈殿物をろ過し、ろ液を減圧下留去した。残渣にＭｅＯＨを加えて析出した沈殿物をろ過し、ＭｅＯＨ懸洗を２回、アセトニトリル懸洗を行い、得られた固形物を減圧乾燥し、化合物６（２．０１ｇ，９７．１％）を得た。

化合物７の合成

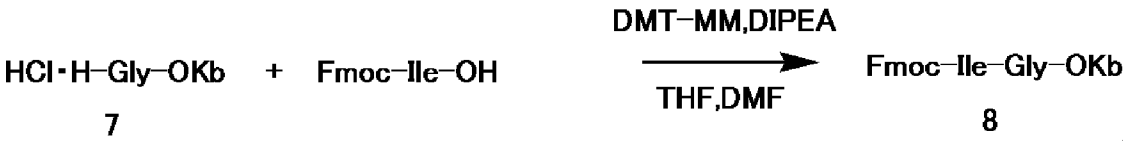
[0123] [化45]



得られた化合物６（２．０１ｇ，０．１ｍｍｏｌ）を脱－Ｆｍｏｃ一般合成法に従って、脱Ｆｍｏｃ操作を行い、化合物７（１．８４ｇ，ｑｕａｎｔ）を得た。

化合物８の合成

[0124] [化46]



得られた化合物７（１．８４ｇ，０．１ｍｍｏｌ）にアミノ酸一般縮合法に従って、Ｆｍｏｃ－Ｉｌｅ－ＯＨを縮合し、化合物８（１．９９ｇ，８８．９％）を得た。

化合物９の合成

[0125] [化47]



得られた化合物８（６６２ｍｇ，０．５８ｍｍｏｌ）を脱－Ｆｍｏｃ一般合成法に従って、脱Ｆｍｏｃ操作を行い、化合物９（５０５ｍｇ，９１％）を得た。

[0126] （比較例３）Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｍｅｔ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｉｌｅ－Ｇｌｙ－ＯＫｂ（化合物１０）の合成

実施例１７で得られた化合物９に対し以下のアミノ酸をアミノ酸一般縮合法及び脱－Ｆｍｏｃ一般合成法を繰り返す方法で導入し、化合物１０を得た。

３残基目：Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ

４残基目：Ｆｍｏｃ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ

５残基目：Ｆｍｏｃ－Ｍｅｔ－ＯＨ

６残基目：Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ

７残基目：Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨ

[0127] （比較例４）Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｍｅｔ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｉｌｅ－Ｇｌｙ－ＯＨ（化合物１１）の合成

比較例２で得られた化合物１０に対し、Ｋｂ保護基一般脱保護法に従って脱Ｋｂ操作を行い、化合物１１を得た。得られた化合物をＬＣ－ＭＳで測定したところ、１６４３．７［Ｍ＋Ｇｌｙ＋Ｈ$^+$］，１９９５．２［Ｍ＋Ａｒｇ（Ｐｂｆ）＋Ｈ$^+$］，１７５８．１［Ｍ＋Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）＋Ｈ$^+$］，１７１８．０［Ｍ＋Ｍｅｔ＋Ｈ$^+$］が観測された。

[0128] （実施例１８）Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｍｅｔ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｉｌｅ－Ｇｌｙ－ＯＫｂ（化合物１０）のアミンスカベンジャーを加える１ｐｏｔ縮合脱保護法による合成

実施例１８で得られた化合物９に対し以下のアミノ酸を、アミンスカベンジャーを加える１ｐｏｔ縮合脱保護法を繰り返す方法で導入し、化合物１０を得た。

３残基目：Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ

４残基目：Ｆｍｏｃ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ

５残基目：Ｆｍｏｃ－Ｍｅｔ－ＯＨ

６残基目：Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ

７残基目：Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨの導入はアミノ酸一般縮合法に従って行った。

[0129] （実施例１９）Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｍｅｔ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｉｌｅ－Ｇｌｙ－ＯＨ（化合物１１）の合成

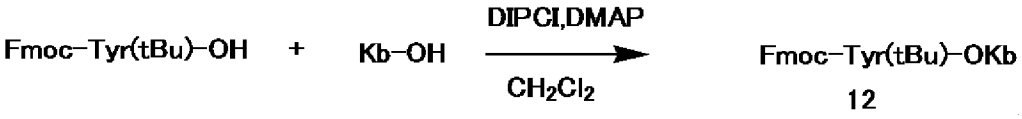
実施例１８で得られた化合物１０に対し、Ｋｂ保護基一般脱保護法に従って脱Ｋｂ操作を行い、化合物１１を得た。得られた化合物をＬＣ－ＭＳで測定したところ、１６４３．７［Ｍ＋Ｇｌｙ＋Ｈ$^+$］，１９９５．２［Ｍ＋Ａｒ

ｇ（Ｐｂｆ）＋Ｈ$^+$］，１７５８．１［Ｍ＋Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）＋Ｈ$^+$］，１７１８．０［Ｍ＋Ｍｅｔ＋Ｈ$^+$］は観測されなかった。

[0130] （実施例２０）Ｈ－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｐｈｅ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－Ｏｋｂ（化合物１４）の合成

化合物１２の合成

[0131] [化48]



２，４－ジドコシロキシベンジルアルコール（「Ｋｂ－ＯＨ」と表記する）（３．７９ｇ，５．００ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５０ｍＬ）に溶解し、Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ（３．４５ｇ，７．５０ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）、ＤＩＰＣＩ（１１６９μＬ，７．５０ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）、およびＤＭＡＰ（３１ｍｇ，０．２５ｍｍｏｌ，０．０５ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。プロピルアミン（８１１μＬ，１０．０ｍｍｏｌ，２．０ｅｑｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。沈殿物をろ過し、ろ液を減圧下留去した。残渣にＭｅＯＨを加えて析出した沈殿物をろ過し、ＭｅＯＨ懸洗を２回、アセトニトリル懸洗を行い、得られた固形物を減圧乾燥し、化合物１２（６．０６ｇ，ｑｕａｎｔ）を得た。

化合物１３の合成

[0132] [化49]



化合物１２（６．０６ｇ，５．００ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（８６ｍＬ）とＤＭＦ（１０ｍｌ）の混合液に溶解し、ピペリジン（７４３μＬ，７．５ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（７４８μＬ，５．００ｍｍｏｌ，１ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で１０分間攪拌した。反応液のｐＨが６前後に

なるまで濃塩酸を加えた。反応液に反応溶媒の倍量の飽和食塩水：水＝２：１の溶液を加えて洗浄し、分液後水層を廃棄し、さらに反応溶媒の倍量の飽和食塩水で洗浄し分液後水層を廃棄した。得られた有機層を減圧下で溶媒を留去した。残渣にアセトニトリル：水＝９：１の混合液を加えて析出した沈殿物をろ過し、アセトニトリル：水＝９：１の混合液で懸洗し、さらにアセトニトリル懸洗を行い、得られた固形物を減圧乾燥し、化合物１３（４．７０ｇ，９２．９％）を得た。

[0133] （実施例２１）Ｈ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｐｈｅ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－Ｏｋｂ（化合物１４）の合成

化合物１３に対し以下のアミノ酸を、アミンスカベンジャーを加え、塩化アンモニウム水溶液で洗浄を行う１ｐｏｔ縮合脱保護法を繰り返す方法で導入し、化合物１４を得た。

１残基目：Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ

２残基目：Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ－ＯＨ

３残基目：Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ

[0134] （実施例２２）Ｈ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｐｈｅ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－Ｏｋｂ（化合物１５）の合成

得られた化合物１４（７．５８ｇ，４．４３ｍｍｏｌ）をＴＨＦに０．０５Ｍになるように溶解し、ＤＩＰＥＡ（１．９３ｍｌ，１１．１ｍｍｏｌ，２．５ｅｑｕｉｖ）を加えた。Ｆｍｏｃ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨ（３．４４ｇ，５．７６ｍｍｏｌ，１．３ｅｑｕｉｖ）、ＣＯＭＵ（２．２８ｇ，５．３２ｍｍｏｌ，１．３ｅｑｕｉｖ）、Ｏｘｙｍａ（０．７６ｇ，５．３２ｍｍｏｌ，１．３ｅｑｕｉｖ）をＤＭＦ８．９ｍｌに溶解しＤＩＰＥＡ（１．９３ｍｌ，１１．１ｍｍｏｌ，２．５ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で２分間撹拌した。得られた混合液を化合物１４のＴＨＦ溶液に加え室温で１０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとしてプロピルアミン（７２８μＬ，８．８６ｍｍｏｌ，２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。ピペリジン（６５８μＬ，６．６５ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（４

．６４ｍｌ，３１．０ｍｍｏｌ，７ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で１０分間攪拌した。反応液のｐＨが６前後になるまで濃塩酸を加えた。反応液に反応溶媒の倍量の飽和塩化アンモニウム水溶液：水＝１：２の溶液を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。さらに反応溶媒の倍量の飽和食塩水：水＝１：２の溶液を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。さらに、反応溶媒の倍量の飽和食塩水を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。得られた有機層を減圧下で溶媒留去した。残渣にアセトニトリル：水＝９：１の混合液を加えて析出した沈殿物をろ過し、さらにアセトニトリル懸洗を行い、得られた固形物を減圧乾燥し、化合物１５（８．７４ｇ，９５．４％）を得た。

[0135] （実施例２３）Ｈ－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｐｈｅ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－Ｏｋｂ（化合物１６）の合成

得られた化合物１５に対し以下のアミノ酸を、アミンスカベンジャーを加え、塩化アンモニウム水溶液で洗浄を行う１ｐｏｔ縮合脱保護法を繰り返す方法で導入し、化合物１６を得た。

６残基目：Ｆｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－ＯＨ

７残基目：Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨ

８残基目：Ｆｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨ

９残基目：Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨ

[0136] （実施例２４）Ｈ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｓｅｒ（$\psi_{Me,Me}$Ｐｒｏ）－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｐｈｅ

－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－Ｏｋｂ（化合物１７）の合成

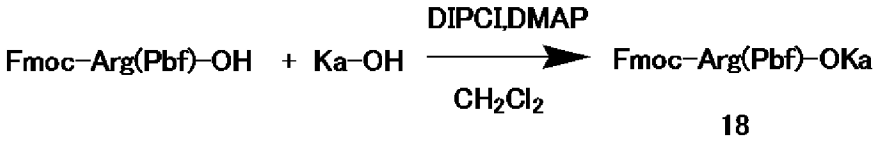
実施例２３で得られた化合物１６（１０．６８ｇ，４．０６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ：ＤＭＦ（９／１）の混合液に０．０５Ｍになるように溶解し、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｓｅｒ（$\psi_{Me,Me}$ Ｐｒｏ）－ＯＨ（３．８８ｇ，５．２８ｍｍｏｌ，１．３ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（１．３０ｇ，４．５９ｍｍｏｌ，１．１３ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（８４５μＬ，４

．８７ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ） を加えて室温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとしてプロピルアミン（６６５μＬ，８．１２ｍｍｏｌ，２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。ピペリジン（６０１μＬ，６．０９ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（６．０５ｍｌ，４０．６ｍｍｏｌ，１０ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で１０分間攪拌した。反応液のｐＨが６前後になるまで濃塩酸を加えた。反応液に反応溶媒の倍量の飽和塩化アンモニウム水溶液：水＝１：２の溶液を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。さらに反応溶媒の倍量の飽和食塩水：水＝１：２の溶液を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。さらに、反応溶媒の倍量の飽和食塩水を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。得られた有機層を減圧下で溶媒留去した。残渣に水を加えて析出した沈殿物をろ過し、ｎ－ヘキサンで懸洗し、得られた固形物を減圧乾燥し、化合物１７（１２．８５ｇ，１００．０％）を得た。得られた化合物１７をＴＬＣ（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９：１）にて分析を行ったところ、ジベンゾフルベンの存在を認めなかった。

[0137] （実施例２５）Ｈ-Ｄ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ｈｙｐ－Ｇｌｙ－Ｔｈｉ－Ｓｅｒ－Ｄ－Ｔｉｃ－Ｏｉｃ－Ａｒｇ－ＯＨ（化合物２１）の合成

化合物１８の合成

[0138] [化50]



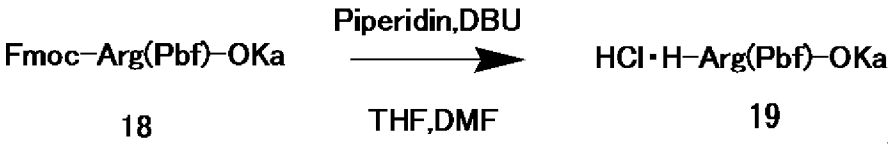
18

３，４，５－トリオクタデシロキシベンジルアルコール（「Ｋａ－ＯＨ」と表記する）（９．１４ｇ，１０．００ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１００ｍＬ）に溶解し、Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ（９．７３ｇ，１５．００ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）、ＤＩＰＣＩ（２３３７μＬ，１５．００ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）、およびＤＭＡＰ（６１ｍｇ，０．５０ｍｍｏｌ，０．０５ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。プロピルアミン（１６４４μＬ，２０．０ｍｍｏｌ，２．０ｅｑｉｖ）を加えて室温で３０分間

撹拌した。沈殿物をろ過し、ろ液を減圧下留去した。残渣にＭｅＯＨを加えて析出した沈殿物をろ過し、ＭｅＯＨ懸洗を行い、さらにアセトニトリル懸洗を行い、得られた固形物を減圧乾燥し、化合物１８（１５．４０ｇ，９９．７％）を得た。

化合物１９の合成

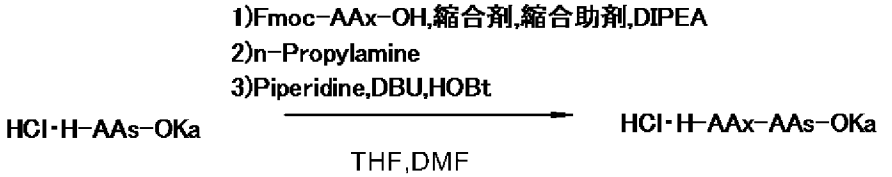
[0139] [化51]



化合物１８（１５．４０ｇ，１０．００ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１７９ｍＬ）とＤＭＦ（２０ｍｌ）の混合液に溶解し、ピペリジン（１４８０μＬ，１４．９ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（１４９０μＬ，９．９６ｍｍｏｌ，１ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で１０分間撹拌した。反応液のｐＨが６前後になるまで濃塩酸を加えた。反応液に反応溶媒の倍量の飽和食塩水：水＝２：１の溶液を加えて洗浄し、分液後水層を廃棄し、さらに反応溶媒の倍量の飽和食塩水で洗浄し分液後水層を廃棄した。得られた有機層を減圧下で溶媒を留去した。残渣にアセトニトリルを加えて析出した沈殿物をろ過し、アセトニトリルで懸洗し、得られた固形物を減圧乾燥し、化合物１９（１４．３９ｇ，ｑｕａｎｔ）を得た。

[0140] 化合物２０（ＨＣｌ・Ｈ－Ｄ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｐｒｏ－Ｈｙｐ－Ｇｌｙ－Ｔｈｉ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｄ－Ｔｉｃ－Ｏｉｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＫａ）の合成

[0141] [化52]



化合物１９（１３．５２ｇ，９．９５ｍｍｏｌ）に対し、以下の方法を繰り返し用いることで化合物２０（２４．３１ｇ，８１．６％）を得た。

出発原料をＴＨＦ：ＤＭＦ（９／１）の混合液に０．０５Ｍになるように溶解し、Ｆｍｏｃ－ＡＡｘ－ＯＨ（当量を反応条件表のＡＡ当量に示す）、下表に示す縮合剤（当量を反応条件表の縮合剤当量に示す）、下表に示す縮合助剤（当量を反応条件表の縮合剤当量に示す）、およびＤＩＰＥＡ（当量を反応条件表の塩基当量に示す）を加えて縮合反応を反応条件表に示すように行った。次に、アミンスカベンジャーとしてプロピルアミン（当量を反応条件表のスカベンジャー当量に示す）を加えて室温で３０分間撹拌した。その後、ＨＯＢｔ（当量を反応条件表のＨＯＢｔ当量に示す）、ピペリジン（１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（当量を反応条件表のＤＢＵ当量に示す）を加えて室温で１０分間攪拌した。次に、反応液のｐＨが６前後になるまで濃塩酸を加えた。

反応液に、洗浄条件表に示す１回目洗浄液を反応溶媒の倍量加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。必要に応じ、洗浄条件表に示す２回目洗浄液を反応溶媒の倍量加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。さらに、反応溶媒の倍量の飽和食塩水を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。得られた有機層を減圧下で溶媒留去した。残渣に洗浄条件表に示す貧溶媒を加えて析出した沈殿物をろ過し、さらに洗浄条件表に示す懸洗溶媒を加えて懸洗を行い、得られた固形物を減圧乾燥し、アミノ酸縮合物を得た。

[0142]

[表2]

反応条件表

	Fmoc-AAx-OH	AA当量	縮合剤	縮合剤当量	縮合助剤	縮合助剤当量	塩基当量	反応条件	スカベンジャー当量	HOBt当量	DBU当量
2残基目	Fmoc-Oic-OH	1.5	DMT-MM	1.4	無し	無し	1.2	室温30分	3	1	8
3残基目	Fmoc-D-Tic-OH	1.5	COMU	1.45	Oxyma	1.45	4.8	室温30分	3	0	7
4残基目	Fmoc-Ser(tBu)-OH	1.5	DMT-MM	1.4	無し	無し	1.2	室温30分	3	0	7
5残基目	Fmoc-Thi-OH	1.3	DMT-MM	1.2	無し	無し	1.2	室温30分	2	0	7
6残基目	Fmoc-Gly-OH	1.3	DMT-MM	1.2	無し	無し	1.2	室温30分	2	0	7
7残基目	Fmoc-Hyp-OH	1.3	DMT-MM	1.2	無し	無し	1.2	室温30分	2	0	7
8残基目	Fmoc-Pro-OH	1.5	DMT-MM	1.45	無し	無し	1.2	室温30分	2	0	7
9残基目	Fmoc-Arg(Pbf)-OH	1.5	DMT-MM	1.45	無し	無し	1.2	室温30分	2	0	7
10残基目	Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH	1.8	DMT-MM	1.62	無し	無し	2.4	室温30分後、更に40℃30分	5	0	7

[0143]

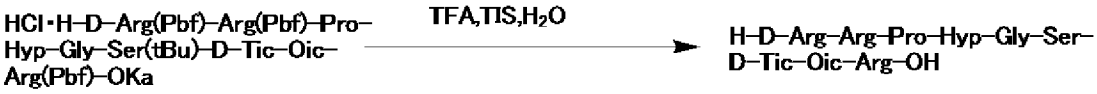
[表3]

洗浄条件表

	1回目洗浄液	2回目洗浄液	貧溶媒	懸洗溶媒
2残基目	飽和食塩水:水=1:2	無し	アセトニトリル	アセトニトリル
3残基目	飽和塩化アンモニウム水:水=1:2混合液	飽和食塩水:水=1:2混合液	冷水	冷アセトニトリル
4残基目	飽和食塩水:水=1:2混合液	無し	冷水	冷アセトニトリル
5残基目	飽和食塩水:水=1:2混合液	無し	アセトニトリル:水=9:1混合液	アセトニトリル
6残基目	飽和食塩水:水=1:2混合液	無し	アセトニトリル:水=9:1混合液	アセトニトリル
7残基目	飽和食塩水:水=1:2混合液	無し	アセトニトリル:水=9:1混合液	アセトニトリル
8残基目	飽和食塩水:水=1:2混合液	無し	冷アセトニトリル	冷アセトニトリル
9残基目	飽和食塩水:水=1:2混合液	無し	冷アセトニトリル	冷アセトニトリル
10残基目	飽和食塩水:水=1:2混合液	無し	アセトニトリル	アセトニトリル

[0144] 化合物２１の合成

[0145] [化53]



20 21

化合物２０（１０．０ｇ、３．１ｍｍｏｌ）をＴＦＡ：ＴＩＳ：水＝９０：２．５：７．５の混合液１５５ｍｌに溶解し、４時間室温で撹拌した。反応液をセライトを用いて濾過し、ろ過残渣を３０ｍｌのＴＦＡで洗浄、ろ過し、得られたろ液と合わせて、１．８５Ｌの冷イソプロピルエーテル中に撹拌しながら投入した。得られた固形物をろ過し、ろ過残渣をさらに２回冷イソプロピルエーテルで懸洗、ろ過した。得られた固形物を乾燥し、化合物２１（５．１７ｇ，Ｑｕａｎｔ％、ＨＰＬＣ純度７７．３６％）を得た。得られた化合物をＬＣ－ＭＳで測定したところ、６５２．９［Ｍ＋２Ｈ$^{+}$］／２が観測された。

[0146] （実施例２６）Ｈ－Ａｌａ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｓｅｒ（$\psi_{Me,Me}$Ｐｒｏ）－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｐｈｅ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＫｂ（化合物２２）の合成

実施例２４で得られた化合物１７に対し、Ｆｍｏｃ－Ａｌａ－ＯＨを、ア

ミンスカベンジャーを加え、塩化アンモニウム水溶液で洗浄を行う１ｐｏｔ縮合脱保護法で導入し、化合物２２（１２．４２ｇ，Ｑｕａｎｔ％）を得た。

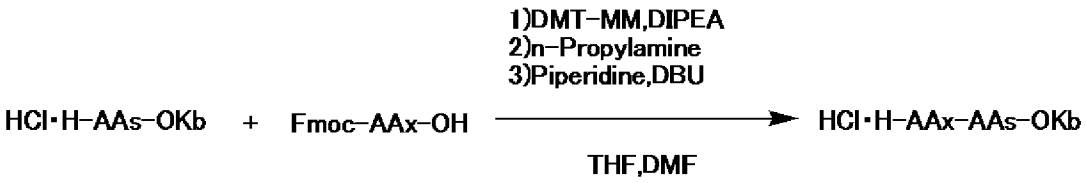
[0147] （実施例２７）Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－Ｐｈｅ－Ｇｌｙ－ＯＨ（化合物２６の合成）の合成

[0148] 化合物２３（ＨＣｌ・Ｈ－Ｇｌｙ－ＯＫｂ）の合成

Ｋｂ－ＯＨ（７．５７ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）に対しＦｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨを実施例１７と同様に用いて化合物２３（７．９０ｇ，９３．１％）を得た。

[0149] 化合物２４（ＨＣｌ・Ｈ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－Ｐｈｅ－Ｇｌｙ－ＯＫｂ）の合成

[0150] [化54]



２残基目Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ－ＯＨ

３残基目Ｆｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－ＯＨ

４残基目Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ

５残基目Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ

６残基目Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ

７残基目Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ

８残基目Ｆｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨの導入

[0151] 化合物２３（７．８９ｇ，９．２５ｍｍｏｌ）に対し以下の方法を繰り返すことでアミノ酸を順次導入し、化合物２４（２０．２７ｇ，８５．５％）を得た。

出発原料を、アミンスカベンジャーを加え、塩化アンモニウム水溶液で洗

浄を行う１ｐｏｔ縮合脱保護法（ただし、Ｆｍｏｃ－アミノ酸（１．３ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（１．１３ｅｑｕｉｖ）を用い、塩化アンモニウム水洗浄を省く方法）を用いて、アミノ酸縮合物を得た。

[0152] 化合物２５（Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－Ｐｈｅ－Ｇｌｙ－ＯＫｂ）の合成

化合物２４（２０．２６ｇ，７．９１ｍｍｏｌ）に対し、Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨをアミノ酸縮合一般合成法によって導入し化合物２５（２２．５６ｇ，Ｑｕａｎｔ）を得た。

[0153] 化合物２６（Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－Ｐｈｅ－Ｇｌｙ－ＯＨ）の合成

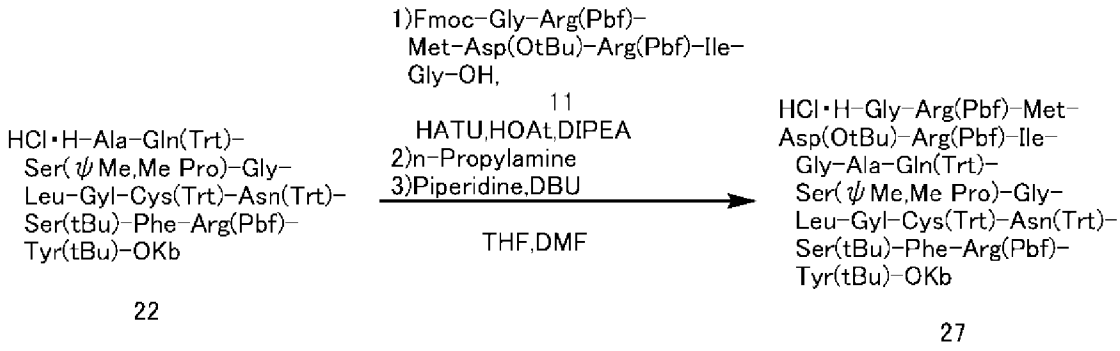
化合物２５（２２．５６ｇ，７．８０ｍｍｏｌ）に対しＫｂ保護基一般脱保護法を用いることで化合物２６（２２．５６ｇ，Ｑｕａｎｔ）を得た。

[0154] （実施例２８）ＨＣｌ・Ｈ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－Ｐｈｅ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｍｅｔ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｉｌｅ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｓｅｒ（$\psi_{Me,Me}$ Ｐｒｏ）－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｐｈｅ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＫｂ（化合物２８）の合成

化合物２７（ＨＣｌ・Ｈ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｍｅｔ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｉｌｅ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｓｅｒ（$\psi_{Me,Me}$ Ｐｒｏ）－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｐｈｅ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＫｂ）の合成

[0155]

[化55]

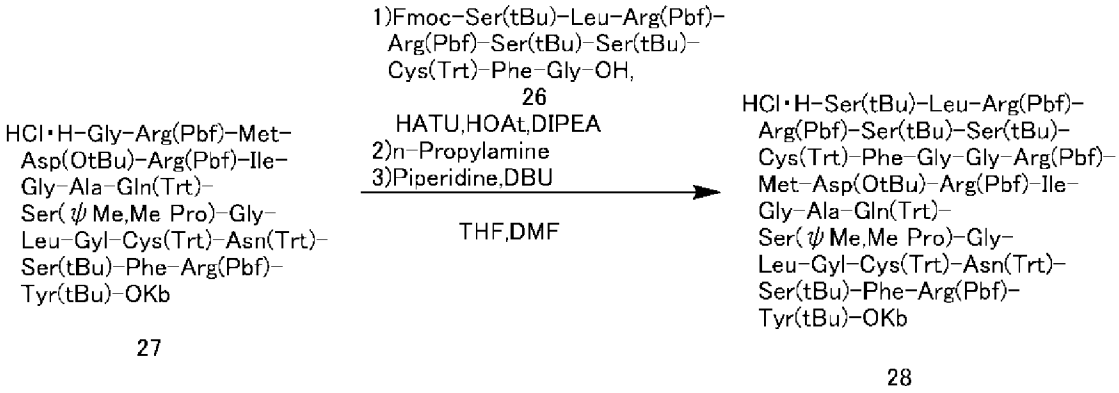


実施例１９で得られた化合物１１（１１．３３ｇ，５．８ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）をＤＭＦ（３８．７ｍｌ）に溶解し、ＴＨＦ（３４８ｍＬ）を加え希釈し、実施例２６で得られた化合物２２（１２．４２ｇ，３．８７ｍｍｏｌ，１．０ｅｑｕｉｖ）に、ＨＡＴＵ（１．９９ｇ，５．２２ｍｍｏｌ，１．３５ｅｑｕｉｖ）、ＨＯＡｔ（７１１ｍｇ，５．２２ｍｍｏｌ，１．３５ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（３３６９μＬ，１９．３ｍｍｏｌ，５．０ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとしてプロピルアミン（３１８μＬ，３．８７ｍｍｏｌ，１ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。さらに、ピペリジン（５７５μＬ，５．８０ｍｍｏｌ，１．０ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（５．７９ｍＬ，３８．７ｍｍｏｌ，１０ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で１０分間攪拌した。反応液のｐＨが６前後になるまで濃塩酸を加えた。反応液に反応溶媒の倍量の飽和塩化アンモニウム水溶液：水＝１：２の溶液を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。さらに反応溶媒の倍量の飽和食塩水：水＝１：２の溶液を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。さらに、反応溶媒の倍量の飽和食塩水を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。得られた有機層を減圧下で溶媒留去した。残渣にアセトニトリル：水＝９：１の混合液を加えて析出した沈殿物をろ過し、アセトニトリル懸洗を行い、得られた固形物を減圧乾燥し、化合物２７（１５．２９ｇ，ｑｕａｎｔ）を得た。

[0156] 化合物２８（ＨＣｌ・Ｈ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ

）－Ｐｈｅ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｍｅｔ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｉｌｅ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｓｅｒ（$\psi_{Me,Me}$ Ｐｒｏ）－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｐｈｅ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＫｂ）の合成

[0157] [化56]



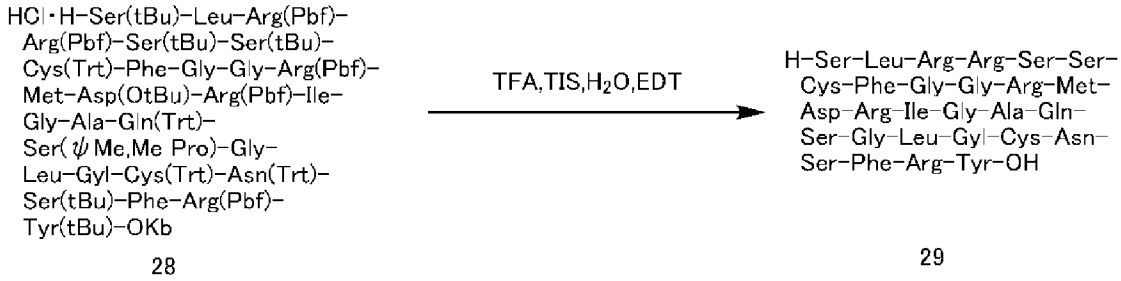
化合物２７（１７．６３ｇ，３．８７ｍｍｏｌ）に対し、実施例２７で得られた化合物２６（１２．４７ｇ，５．８０ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）を用いて化合物２７の合成と同様に反応を行い、化合物２８（２６．８３ｇ，ｑｕａｎｔ）を得た。

[0158] （実施例２９）Ｈ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｐｈｅ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ－Ｍｅｔ－Ａｓｐ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｇｌｙ－Ｇｌｎ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｃｙｓ－Ａｓｎ－Ｓｅｒ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｙｒ－ＯＨ（７Ｃｙｓ－２３Ｃｙｓ，ＳＳ結合）（化合物３０）の合成

化合物２９の合成（Ｈ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｐｈｅ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ－Ｍｅｔ－Ａｓｐ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｇｌｙ－Ｇｌｎ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｃｙｓ－Ａｓｎ－Ｓｅｒ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｙｒ－ＯＨ）の合成

[0159]

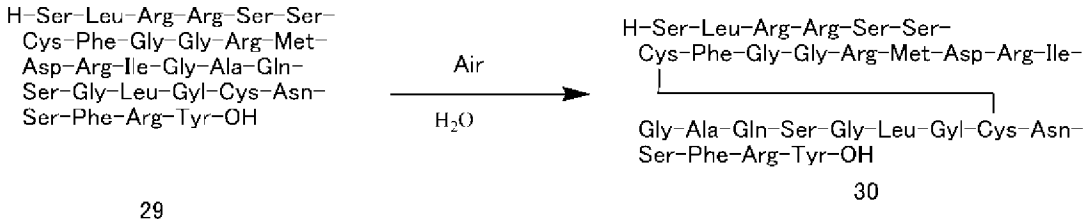
[化57]



化合物２８（６．９３ｇ、１．０ｍｍｏｌ）をＴＦＡ：ＴＩＳ：水：ＥＤＴ＝８０：５：１０：５の混合液２００ｍｌに溶解し、４時間室温で撹拌した。反応液を、セライトを用いて濾過し、ろ過残渣を１００ｍｌのＴＦＡで洗浄、ろ過し、得られたろ液と合わせて、３．０Ｌの冷イソプロピルエーテル中に撹拌しながら投入した。得られた固形物をろ過し、ろ過残渣をさらに２回冷イソプロピルエーテルで懸洗、ろ過した。得られた固形物を乾燥し、化合物２９（３．９０ｇ，Ｑｕａｎｔ、ＨＰＬＣ純度５５．２２%）を得た。

化合物３０（Ｈ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｐｈｅ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ－Ｍｅｔ－Ａｓｐ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｇｌｙ－Ｇｌｎ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｃｙｓ－Ａｓｎ－Ｓｅｒ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｙｒ－ＯＨ（７Ｃｙｓ－２３Ｃｙｓ，ＳＳ結合））の合成

[0160] [化58]

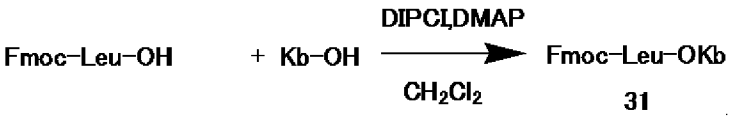


化合物２９（３．９０ｇ，１．０ｍｍｏｌ）を水３．７７Ｌに溶解し、ピリジンでｐＨ７．１に調整し、一晩撹拌した。得られた反応液を凍結乾燥し、化合物３０（３．４７ｇ、９２．２%、ＨＰＬＣ純度６５．０７%）を得た。得られた化合物をＬＣ－ＭＳで測定したところ、１０２７．２［Ｍ＋３Ｈ$^{+}$］／３が観測された。

[0161] （実施例３０）Ｈ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｉｌｅ－Ｐｒｏ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－Ｌｅｕ－ＯＫｂ（化合物３３）の合成

化合物３１の合成

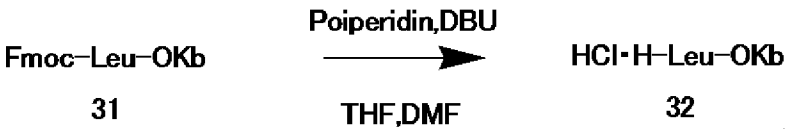
[0162] [化59]



Ｋｂ－ＯＨ（２．２７ｇ，３．００ｍｍｏｌ）に対し、Ｆｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨを実施例１８と同様に用いて、化合物３１（３．２６ｇ，９９．６％）を得た。

化合物３２の合成

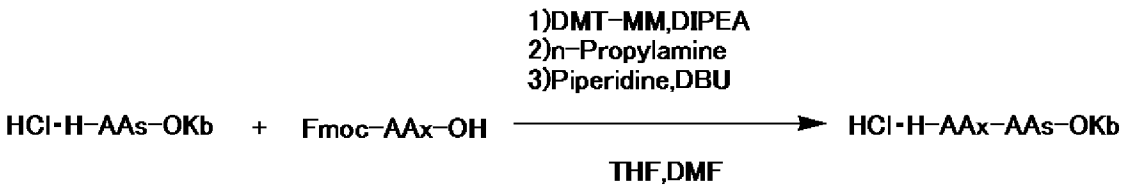
[0163] [化60]



化合物３１（３．２６ｇ，２．９８ｍｍｏｌ）に対し、脱－Ｆｍｏｃ一般合成法を用いて、化合物３２（２．７２ｇ，Ｑｕａｎｔ）を得た。

化合物３３（Ｈ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｉｌｅ－Ｐｒｏ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－Ｌｅｕ－ＯＫｂ）の合成

[0164] [化61]



２残基目Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ

３残基目Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ

４残基目Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ

５残基目Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨ

６残基目Ｆｍｏｃ－Ｉｌｅ－ＯＨ

７残基目Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨの導入

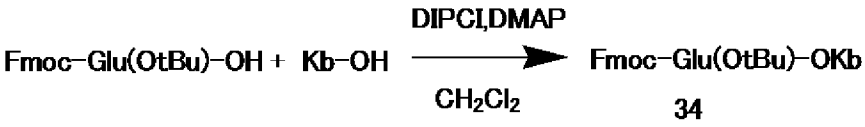
[0165] 化合物３２（２．７０ｇ，２．９８ｍｍｏｌ）に対し以下の方法を繰り返すことでアミノ酸を順次導入し化合物３３（４．４０ｇ，７７．７％）を得た。

出発原料をＴＨＦ：ＤＭＦ（９／１）の混合液に０．０５Ｍになるように溶解し、Ｆｍｏｃ－アミノ酸（１．３ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（１．２ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとしてプロピルアミン（２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。ＨＯＢｔ（１ｅｑｕｉｖ）（２残基目のみ）、ピペリジン（１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（７ｅｑｕｉｖ、２残基目のみ８ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で１０分間攪拌した。反応液のｐＨが６前後になるまで濃塩酸を加えた。反応液に反応溶媒の倍量の飽和食塩水：水＝１：２の溶液を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。さらに、反応溶媒の倍量の飽和食塩水を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。得られた有機層を減圧下で溶媒留去した。残渣にアセトニトリルを加えて析出した沈殿物をろ過し、アセトニトリルで懸洗し、得られた固形物を減圧乾燥し、アミノ酸縮合物を得た。

[0166] （実施例３１）Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－Ｇｌｙ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－Ｐｈｅ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ（化合物３８）の合成

化合物３４の合成

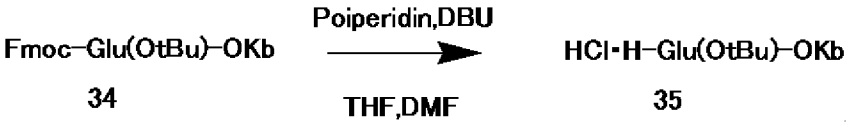
[0167] [化62]



Ｋｂ－ＯＨ（３．４１ｇ，４．５０ｍｍｏｌ）に対し、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨを実施例１８と同様に用いて、化合物３４（５．０５ｇ，９６．３％）を得た。

化合物３５の合成

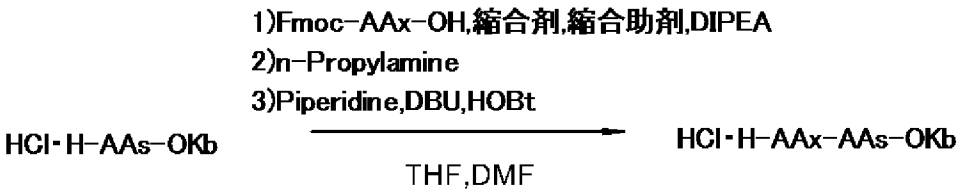
[0168] [化63]



化合物３４（５．０４ｇ，４．３３ｍｍｏｌ）に対して、脱－Ｆｍｏｃ一般合成法を用いて、化合物３５（４．２４ｇ，Ｑｕａｎｔ）を得た。

化合物３６（ＨＣｌ・Ｈ－Ｇｌｙ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－Ｇｌｙ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－Ｐｈｅ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＫｂ）の合成

[0169] [化64]



化合物３５（４．２３ｇ，４．３３ｍｍｏｌ）に対し、下に示す反応条件表、及び洗浄条件表に従って、化合物２０の合成と同様の方法で化合物３６（７．０５ｇ，９０．８％）を得た。

[0170]

[表4]

反応条件表

	Fmoc-AAx-OH	AA当量	縮合剤	縮合剤当量	縮合助剤	縮合助剤当量	塩基当量	反応条件	スカベンジャー当量	HOBt当量	DBU当量
2残基目	Fmoc-Phe-OH	1.3	DMT-MM	1.2	無し	無し	1.2	室温30分	2	1	8
3残基目	Fmoc-Asp(OtBu)-OH	1.3	DMT-MM	1.2	無し	無し	1.2	室温30分	2	0	7
4残基目	Fmoc-Gly-OH	1.3	DMT-MM	1.2	無し	無し	1.2	室温30分後	2	0	7
5残基目	Fmoc-Asn(Trt)-OH	1.3	DMT-MM	1.2	無し	無し	1.2	室温30分	2	0	7
6残基目	Fmoc-Gly-OH	1.95	DMT-MM	1.8	無し	無し	1.75	室温30分後	2	0	7

[0171] [表5]

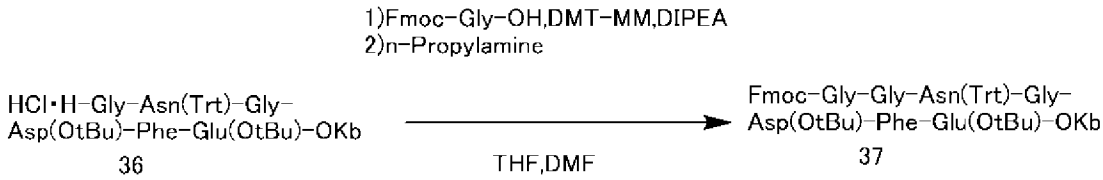
洗浄条件表

	1回目洗浄液	2回目洗浄液	貧溶媒	懸洗溶媒
2残基目	飽和食塩水:水＝1:2混合液	無し	アセトニトリル	アセトニトリル
3残基目	飽和食塩水:水＝1:2混合液	無し	アセトニトリル	アセトニトリル
4残基目	飽和食塩水:水＝1:2混合液	無し	アセトニトリル	アセトニトリル
5残基目	飽和食塩水:水＝1:2混合液	無し	アセトニトリル	アセトニトリル
6残基目	飽和食塩水:水＝1:2混合液	無し	アセトニトリル	アセトニトリル

化合物３７の合成

[0172]

[化65]



化合物３６（７．０４ｇ，３．９０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（６５ｍＬ）とＤＭＦ（７．２ｍｌ）の混合液に溶解し、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨ（１．３９ｇ，４．６８ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（１．２０ｇ，４．３２ｍｍｏｌ，１．１１ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（７５３μＬ，４．３２ｍｍｏｌ，１．１１ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとしてプロピルアミン（８８８μＬ，１０．８ｍｍｏｌ，２．７７ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。得られた有機層を減圧下で溶媒留去した。残渣にアセトニトリル：水＝９：１の溶液を加えて冷却し、析出した沈殿物をろ過し、アセトニトリル懸洗を行い、さらにアセトニトリル懸洗を行い得られた固形物を減圧乾燥し、化合物３７（７．１６ｇ，９０．４％）を得た。

[0173] 化合物３８（Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－Ｇｌｙ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－Ｐｈｅ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ）の合成

化合物３７（２．２０ｇ，１．０９ｍｍｏｌ）に対しＫｂ保護基一般脱保護法を用いることで化合物３８（１．２１ｇ，８３．０％）を得た。

[0174] （実施例３２）Ｆｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－ＯＨ（化合物４２の合成）の合成

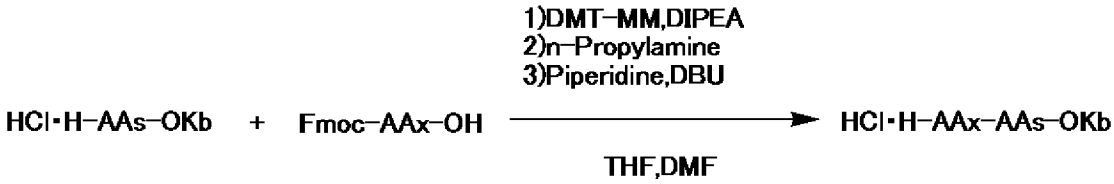
化合物３９（ＨＣｌ・Ｈ－Ｇｌｙ－ＯＫｂ）の合成

Ｋｂ－ＯＨ（３．４１ｇ，４．５ｍｍｏｌ）に対しＦｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨを実施例１７と同様に用いて、化合物３９（３．５８ｇ，９０．２％）を得た。

化合物４０（ＨＣｌ・Ｈ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－ＯＫｂ）の合成

[0175]

[化66]



２残基目Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨ

３残基目Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨ

４残基目Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ

５残基目Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨの導入

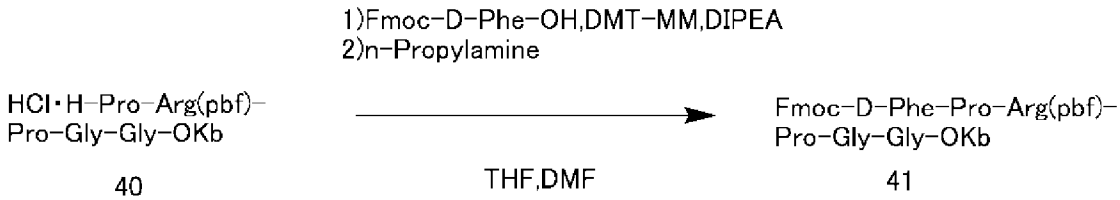
[0176] 化合物３９（３．３３ｇ，３．９１ｍｍｏｌ）に対し、以下の方法を繰り返すことでアミノ酸を順次導入し化合物４０（５．１１ｇ，８５．７％）を得た。

出発原料をＴＨＦ：ＤＭＦ（９／１）の混合液に０．０５Ｍになるように溶解し、Ｆｍｏｃ－アミノ酸（１．３ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（１．２ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとしてプロピルアミン（２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。ＨＯＢｔ（１ｅｑｕｉｖ）、ピペリジン（１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（７ｅｑｕｉｖ、２残基目のみ８ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で１０分間攪拌した。反応液のｐＨが６前後になるまで濃塩酸を加えた。反応液に反応溶媒の倍量の飽和食塩水：水＝１：２の溶液を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。さらに、反応溶媒の倍量の飽和食塩水を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。得られた有機層を減圧下で溶媒留去した。残渣にアセトニトリルを加えて析出した沈殿物をろ過し、アセトニトリルで懸洗し、得られた固形物を減圧乾燥し、アミノ酸縮合物を得た。

化合物４１の合成

[0177]

[化67]



化合物４０（５．１０ｇ，３．３８ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（６１ｍＬ）とＤＭＦ（６．７ｍｌ）の混合液に溶解し、Ｆｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅ－ＯＨ（１．７０ｇ，４．３９ｍｍｏｌ，１．３ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（１．１２ｇ，４．０５ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（７０５μＬ，４．０５ｍｍｏｌ，１．２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分攪拌した。アミンスカベンジャーとしてプロピルアミン（５５５μＬ，６．７５ｍｍｏｌ，２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。得られた有機層を減圧下で溶媒留去した。残渣にアセトニトリル：水＝９：１の溶液を加えて冷却し、析出した沈殿物をろ過し、アセトニトリル懸洗を行い、さらにアセトニトリル懸洗を行い得られた固形物を減圧乾燥し、化合物４１（５．９２ｇ，９５．２％）を得た。

[0178] 化合物４２（Ｆｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－ＯＨ）の合成

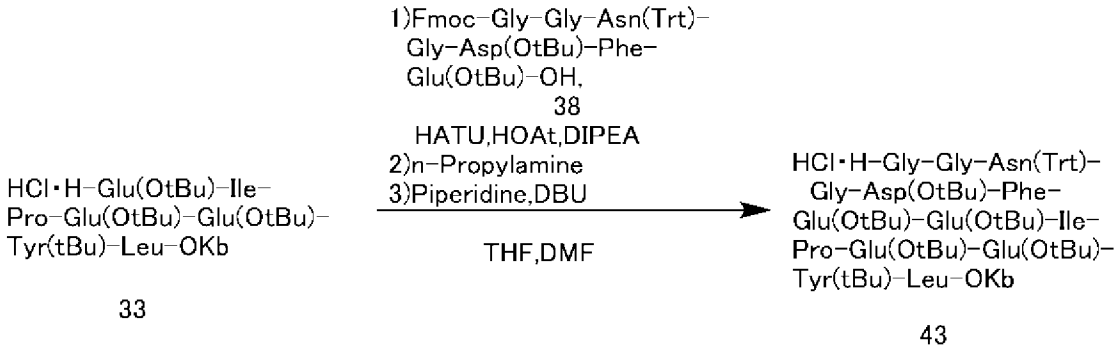
合物４１（１．８４ｇ，１．０ｍｍｏｌ）に対しＫｂ保護基一般脱保護法を用いることで化合物４２（０．９４２ｇ，８５．３％）を得た。

[0179] （実施例３３）Ｈ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－Ｇｌｙ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－Ｐｈｅ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｉｌｅ－Ｐｒｏ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－Ｌｅｕ－ＯＫｂ（化合物４４）の合成

化合物４３（ＨＣｌ・Ｈ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－Ｇｌｙ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－Ｐｈｅ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｉｌｅ－Ｐｒｏ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｔｙｒ（ｔＢｕ

）－Ｌｅｕ－ＯＫｂ）の合成

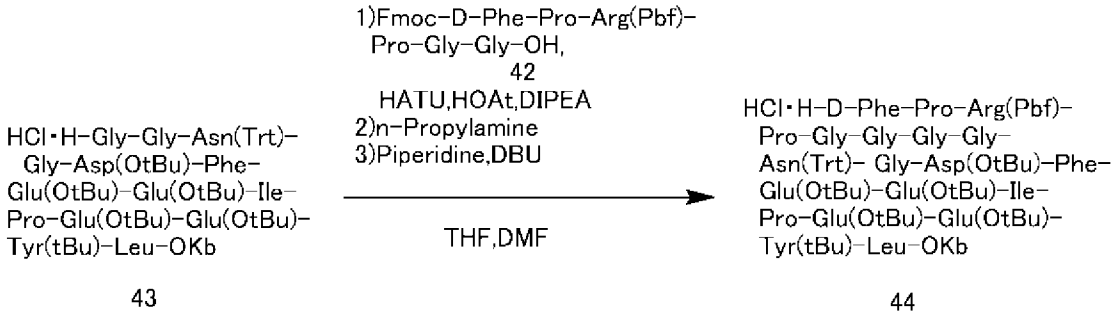
[0180] [化68]



実施例３０で得られた化合物３３（５６８ｍｇ，０．３ｍｍｏｌ）に対し、実施例３１で得られた化合物３８（５７３ｍｇ，０．４５ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）を用い、化合物２７の合成と同様に反応、液々洗浄を行い、濃縮残渣にアセトニトリル：水＝９：１の混合液を加えて析出した沈殿物を遠心分離し、メタノールで懸洗し、更にアセトニトリル懸洗を行い、得られた固形物を減圧乾燥し、化合物４３（７２５ｍｇ，８２．６％）を得た。

化合物４４（ＨＣｌ・Ｈ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－Ｇｌｙ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－Ｐｈｅ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｉｌｅ－Ｐｒｏ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－Ｌｅｕ－ＯＫｂ）の合成

[0181] [化69]

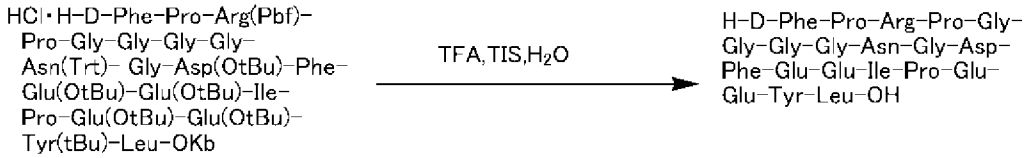


化合物４３（７１５ｍｇ，０．２４５ｍｍｏｌ）に対し、実施例３２で得られた化合物４２（４０５ｍｇ，０．３３ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）を用いて、化合物３２の合成と同様の操作を行い、化合物４４（８６３ｍｇ，

９３．２%）を得た。

[0182] （実施例３４）Ｈ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ａｓｎ－Ｇｌｙ－Ａｓｐ－Ｐｈｅ－Ｇｌｕ－Ｇｌｕ－Ｉｌｅ－Ｐｒｏ－Ｇｌｕ－Ｇｌｕ－Ｔｙｒ－Ｌｅｕ－ＯＨ（化合物４５）の合成

[0183] [化70]



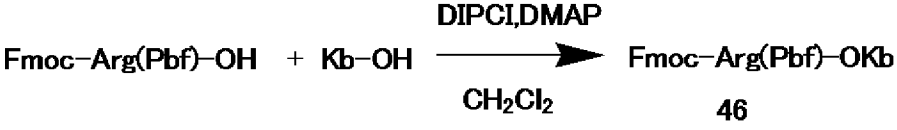
44 45

化合物４４（３００ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）をＴＦＡ：ＴＩＳ：水＝９５：２．５：２．５の混合液８ｍｌに溶解し、３時間室温で撹拌した。反応液を、セライトを用いて濾過し、ろ過残渣を３ｍｌのＴＦＡで洗浄、ろ過し、得られたろ液と合わせて、１２０ｍＬの冷イソプロピルエーテル中に撹拌しながら投入した。得られた固形物を遠心分離し、ろ過残渣をさらに４回冷イソプロピルエーテルで懸洗、遠心分離した。得られた固形物を乾燥し、化合物４５（１４７．７ｍｇ，７７．４%，ＨＰＬＣ純度７４．４９%）を得た。

[0184] （実施例３５）Ｈ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ａｌａ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｐｒｏ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＫｂ（化合物５０）の合成

化合物４６の合成

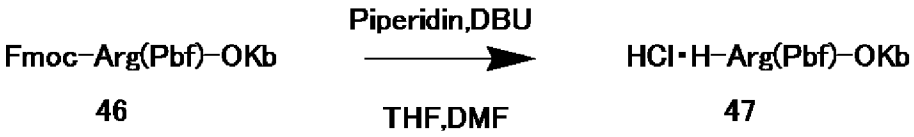
[0185] [化71]



Ｋｂ－ＯＨ（２．２７ｇ，３．０ｍｍｏｌ）に対し、Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ（２．９２ｇ，４．５ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）を実施例１７と同様に用いて、化合物４６（４．２０ｇ，Ｑｕａｎｔ）を得た。

化合物４７の合成

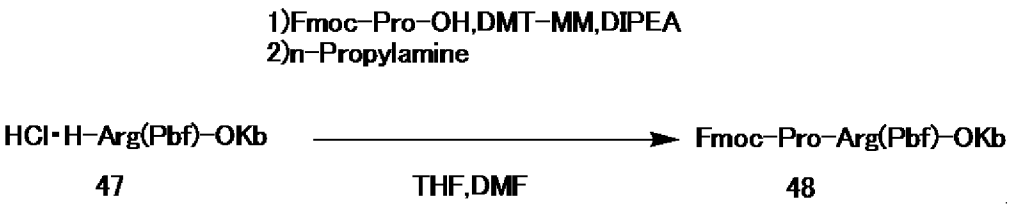
[0186] [化72]



化合物４６（４．１５ｇ，２．９９ｍｍｏｌ）に対し、脱－Ｆｍｏｃ一般合成法を用いて、化合物４７（３．５１ｇ，９７．６％）を得た。

化合物４８の合成

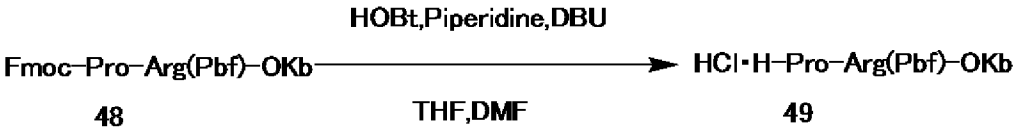
[0187] [化73]



化合物４７（３．５ｇ，２．９１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５２ｍＬ）とＤＭＦ（５．８ｍｌ）の混合液に溶解し、Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨ（１．２８ｇ，３．７８ｍｍｏｌ，１．３ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（９４３ｍｇ，３．４１ｍｍｏｌ，１．１７ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（９１３μＬ，５．２４ｍｍｏｌ，１．８ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとしてプロピルアミン（４７９μＬ，５．８２ｍｍｏｌ，２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。得られた反応液を減圧下で溶媒留去した。残渣にアセトニトリルを加えて析出した沈殿物をろ過し、アセトニトリル懸洗を行い、得られた固形物を減圧乾燥し、化合物４８（４．２４ｇ，９８．０％）を得た。

化合物４９の合成

[0188] [化74]

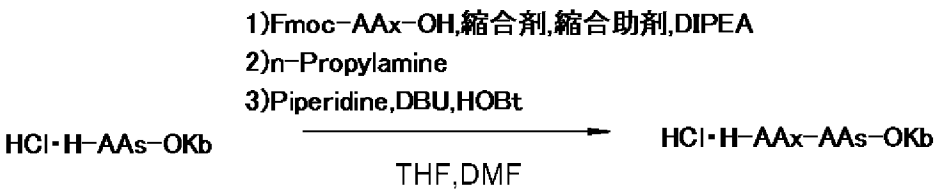


化合物４８（４．２３ｇ，２．８５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５１ｍＬ）とＤ

ＭＦ（６ｍｌ）の混合液に溶解し、ＨＯＢｔ（３８８ｍｇ，２．８５ｍｍｏｌ，１．０ｅｑｕｉｖ）、ピペリジン（４２３μＬ，４．２７ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（８５２μＬ，５．６９ｍｍｏｌ，２ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で１０分間攪拌した。反応液のｐＨが６前後になるまで濃塩酸を加えた。反応液に反応溶媒の倍量の飽和塩化アンモニウム水溶液：水＝１：２の溶液を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。さらに反応溶媒の倍量の飽和食塩水：水＝１：２の溶液を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。さらに、反応溶媒の倍量の飽和食塩水を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。減圧下溶媒を留去した。残渣にアセトニトリルを加えて析出した沈殿物をろ過し、さらにアセトニトリル懸洗を行い、得られた固形物を減圧乾燥し、化合物４９（３．７５ｇ，Ｑｕａｎｔ）を得た。

化合物５０（Ｈ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ａｌａ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｐｒｏ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＫｂ）の合成

[0189] [化75]



化合物４９（３．６９ｇ，２．８４ｍｍｏｌ）に対し、下に示す反応条件表、及び洗浄条件表に従って、化合物２０の合成と同様の方法で化合物５０（６．０２ｇ，７９．９％）を得た。

[0190]

[表6]

反応条件表

	Fmoc-AAx-OH	AA当量	縮合剤	縮合剤当量	縮合助剤	縮合助剤当量	塩基当量	反応条件	スカベンジャー当量	HOBt当量	DBU当量
3残基目	Fmoc-Gln(Trt)-OH	1.5	DMT-MM	1.4	無し	無し	1.4	室温30分	3	0	7
4残基目	Fmoc-Leu-OH	1.95	DMT-MM	1.76	無し	無し	2.4	室温30分後	6	0	7
5残基目	Fmoc-Lys(Boc)-OH	1.3	DMT-MM	1.17	無し	無し	1.2	室温30分	2	0	10
6残基目	Fmoc-Ala-OH	1.3	DMT-MM	1.2	無し	無し	1.2	室温30分	2	0	7
7残基目	Fmoc-Pro-OH	1.3	DMT-MM	1.2	無し	無し	1.2	室温30分	2	0	7
8残基目	Fmoc-Pro-OH	1.3	DMT-MM	1.2	無し	無し	1.2	室温30分	2	0	7
9残基目	Fmoc-Lys(Boc)-OH	1.3	DMT-MM	1.2	無し	無し	1.2	室温30分	2	0	7

[0191] [表7]

洗浄条件表

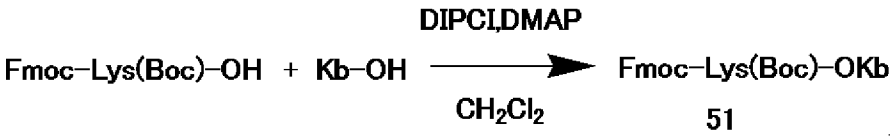
	1回目洗浄液	2回目洗浄液	貧溶媒	懸洗溶媒
3残基目	飽和塩化アンモニウム水:水＝1:2混合液	飽和食塩水:水＝1:2混合液	冷水	冷アセトニトリル
4残基目	飽和塩化アンモニウム水:水＝1:2混合液	飽和食塩水:水＝1:2混合液	冷水	冷アセトニトリル
5残基目	飽和塩化アンモニウム水:水＝1:2混合液	飽和食塩水:水＝1:2混合液	冷水	冷アセトニトリル
6残基目	飽和塩化アンモニウム水:水＝1:2混合液	飽和食塩水:水＝1:2混合液	アセトニトリル	アセトニトリル
7残基目	飽和塩化アンモニウム水:水＝1:2混合液	飽和食塩水:水＝1:2混合液	アセトニトリル	アセトニトリル
8残基目	飽和塩化アンモニウム水:水＝1:2混合液	飽和食塩水:水＝1:2混合液	アセトニトリル	アセトニトリル
9残基目	飽和塩化アンモニウム水:水＝1:2混合液	飽和食塩水:水＝1:2混合液	アセトニトリル	アセトニトリル

[0192] （実施例３６）Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ａｒｇ（ｐｂｆ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｇｌｕ（ＯｔＢ

ｕ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（化合物５５）の合成

化合物５１の合成

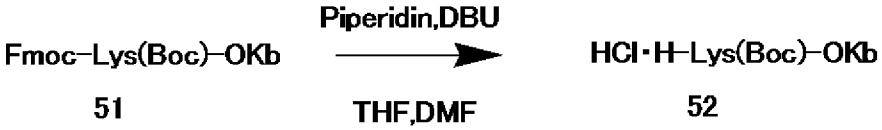
[0193] [化76]



Ｋｂ－ＯＨ（１．５２ｇ，２．０ｍｍｏｌ）に対して、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨを実施例１８と同様に用いて、化合物５１（２．４８ｇ，Ｑｕａｎｔ）を得た。

化合物５２の合成

[0194] [化77]



化合物５１（２．４１ｇ，１．９９ｍｍｏｌ）に対し、脱－Ｆｍｏｃ一般合成法を用いて、化合物５２（２．０１ｇ，９８．９％）を得た。

化合物５３（ＨＣｌ・Ｈ－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ａｒｇ（ｐｂｆ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＫｂ）の合成

[0195] [化78]



化合物５２（２．０１ｇ，１．９６ｍｍｏｌ）に対し、下に示す反応条件表、及び洗浄条件表に従って、化合物２０の合成と同様の方法で化合物５３（４．３８ｇ，７８．２％）を得た。

[0196]

[表8]

反応条件表

	Fmoc-AAx-OH	AA当量	縮合剤	縮合剤当量	縮合助剤	縮合助剤当量	塩基当量	反応条件	スカベンジャー当量	HOBt当量	DBU当量
2残基目	Fmoc-Ser(tBu)-OH	1.3	DMT-MM	1.17	無し	無し	1.8	室温30分	2	0	7
3残基目	Fmoc-Glu(OtBu)-OH	1.3	DMT-MM	1.17	無し	無し	1.8	室温30分	2	0	10
4残基目	Fmoc-Lys(Boc)-OH	1.3	DMT-MM	1.17	無し	無し	1.8	室温30分	2	0	10
5残基目	Fmoc-Arg(Pbf)-OH	1.3	DMT-MM	1.17	無し	無し	1.8	室温30分	2	0	7
6残基目	Fmoc-Gln(Trt)-OH	1.3	DMT-MM	1.17	無し	無し	1.8	室温30分	2	0	10
7残基目	Fmoc-Gln(Trt)-OH	1.3	DMT-MM	1.17	無し	無し	1.8	室温30分	2	0	10
8残基目	Fmoc-Leu-OH	1.3	DMT-MM	1.17	無し	無し	1.8	室温30分	2	0	7

[0197]

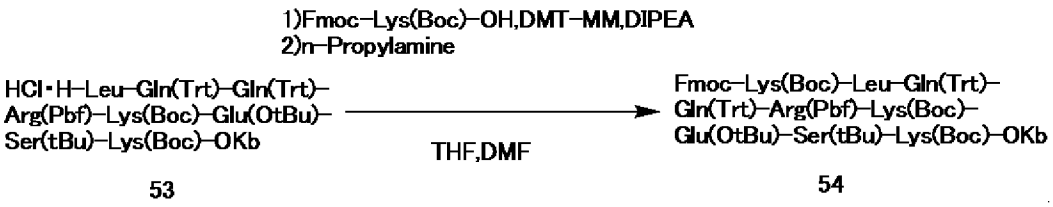
[表9]

洗浄条件表

	1回目洗浄液	2回目洗浄液	貧溶媒	懸洗溶媒
2残基目	飽和塩化アンモニウム水:水＝1:2混合液	飽和食塩水:水＝1:2混合液	アセトニトリル	アセトニトリル
3残基目	飽和塩化アンモニウム水:水＝1:2混合液	飽和食塩水:水＝1:2混合液	アセトニトリル	アセトニトリル
4残基目	飽和塩化アンモニウム水:水＝1:2混合液	飽和食塩水:水＝1:2混合液	アセトニトリル	アセトニトリル
5残基目	飽和塩化アンモニウム水:水＝1:2混合液	飽和食塩水:水＝1:2混合液	アセトニトリル	アセトニトリル
6残基目	飽和塩化アンモニウム水:水＝1:2混合液	飽和食塩水:水＝1:2混合液	アセトニトリル	アセトニトリル
7残基目	飽和塩化アンモニウム水:水＝1:2混合液	飽和食塩水:水＝1:2混合液	アセトニトリル	アセトニトリル
8残基目	飽和塩化アンモニウム水:水＝1:2混合液	飽和食塩水:水＝1:2混合液	アセトニトリル	アセトニトリル

化合物５４の合成

[0198] [化79]



53 54

化合物５３（４．３６ｇ，１．５３ｍｍｏｌ）に対して、Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（９３４ｍｇ，１．９９ｍｍｏｌ，１．３ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（４８１μＬ，２．７６ｍｍｏｌ，１．８ｅｑｕｉｖ）を用いて、化合物４８と同様の操作を行い、化合物５４（５．１１ｇ，Ｑｕａｎｔ）を得た。

[0199] 化合物５５（Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ａｒｇ（ｐｂｆ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ）の合成

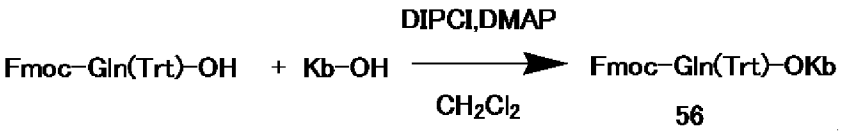
化合物５４（２．５５ｇ，０．７６４ｍｍｏｌ）に対しＫｂ保護基一般脱保護法を用いることで化合物５５（２．２６ｇ，Ｑｕａｎｔ）を得た。

[0200] （実施例３７）Ｂｏｃ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｓｅｒ（ｎ－ｏｃｔａｎｏｙｌ）－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｐｒｏ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨ（化合物６１）の合成

化合物５６の合成

[0201]

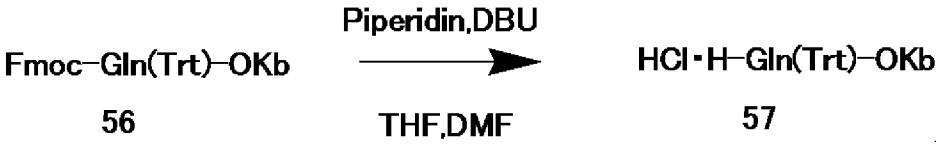
[化80]



Ｋｂ－ＯＨ（２．２７ｇ，３．０ｍｍｏｌ）に対して、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨを実施例１８と同様に用いて、化合物５６（４．２１ｇ，Ｑｕａｎｔ）を得た。

化合物５７の合成

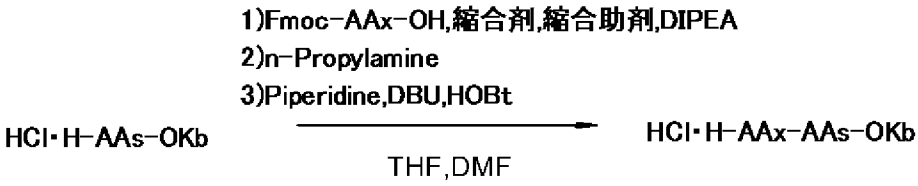
[0202] [化81]



化合物５６（４．０４ｇ，２．９９ｍｍｏｌ）脱－Ｆｍｏｃ一般合成法を用いて、化合物５７（３．６２ｇ，Ｑｕａｎｔ）を得た。

化合物５８（ＨＣｌ・Ｈ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｓｅｒ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｐｒｏ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－ＯＫｂ）の合成

[0203] [化82]



化合物５７（３．４８ｇ，２．９９ｍｍｏｌ）に対し、下に示す反応条件表、及び洗浄条件表に従って、化合物２０の合成と同様の方法で化合物５８（４．６０ｇ，７２．１％）を得た。

[0204]

[表10]

反応条件表

	Fmoc-AAx-OH	AA当量	縮合剤	縮合剤当量	縮合助剤	縮合助剤当量	塩基当量	反応条件	スカベンジャー当量	HOBt当量	DBU当量
2残基目	Fmoc-His(Trt)-OH	1.3	DMT-MM	1.17	無し	無し	3.6	室温30分	2	1	8
3残基目	Fmoc-Glu(OtBu)-OH	1.3	DMT-MM	1.17	無し	無し	3.6	室温30分	2	0	7
4残基目	Fmoc-Pro-OH	1.3	DMT-MM	1.17	無し	無し	3.6	室温30分	2	0	7
5残基目	Fmoc-Ser(Pbf)-OH	1.5	DMT-MM	1.45	無し	無し	3.6	室温30分	3	0	10
6残基目	Fmoc-Leu-OH	1.95	DMT-MM	1.76	無し	無し	3.6	室温30分	6	0	7
7残基目	Fmoc-Phe-OH	1.3	DMT-MM	1.17	無し	無し	3.6	室温30分	2	0	10
8残基目	Fmoc-Ser-OH	1.3	DMT-MM	1.17	無し	無し	3.6	室温30分	2	0	7
9残基目	Fmoc-Ser(tBu)-OH	1.3	DMT-MM	1.17	無し	無し	3.6	室温30分	2	0	10

[0205]

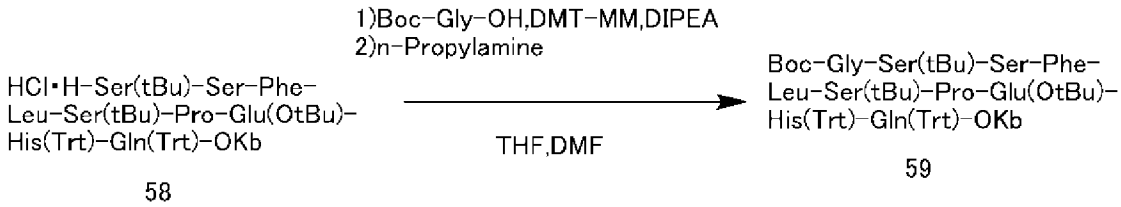
[表11]

洗浄条件表

	1回目洗浄液	2回目洗浄液	貧溶媒	懸洗溶媒
2残基目	飽和塩化アンモニウム水:水＝1:2混合液	飽和食塩水:水＝1:2混合液	アセトニトリル	アセトニトリル
3残基目	飽和塩化アンモニウム水:水＝1:2混合液	飽和食塩水:水＝1:2混合液	アセトニトリル	アセトニトリル
4残基目	飽和塩化アンモニウム水:水＝1:2混合液	飽和食塩水:水＝1:2混合液	固形化を行わない	懸洗を行わない
5残基目	飽和塩化アンモニウム水:水＝1:2混合液	飽和食塩水:水＝1:2混合液	固形化を行わない	懸洗を行わない
6残基目	飽和塩化アンモニウム水:水＝1:2混合液	飽和食塩水:水＝1:2混合液	アセトニトリル	アセトニトリル
7残基目	飽和塩化アンモニウム水:水＝1:2混合液	飽和食塩水:水＝1:2混合液	冷アセトニトリル:水＝9:1混合液	アセトニトリル
8残基目	飽和塩化アンモニウム水:水＝1:2混合液	飽和食塩水:水＝1:2混合液	アセトニトリル	アセトニトリル
9残基目	飽和塩化アンモニウム水:水＝1:2混合液	飽和食塩水:水＝1:2混合液	冷アセトニトリル	冷アセトニトリル

化合物５９の合成

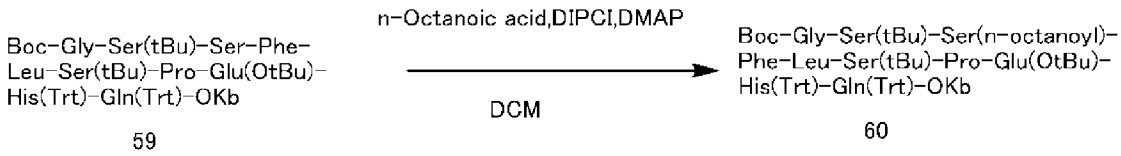
[0206] [化83]



化合物５８（４．５９ｇ，１．８７ｍｍｏｌ）に対し、Ｂｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨ（４２５ｍｇ，２．４３ｍｍｏｌ，１．３ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（１１７０μＬ，６．７２ｍｍｏｌ，３．６ｅｑｕｉｖ）を用いて、化合物４８と同様の操作を行い、化合物５９（４．５５ｇ，９４．５％）を得た。

化合物６０の合成

[0207] [化84]



化合物５９（４．５５ｇ，１．７６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３５ｍｌ）に溶解し、カプリル酸（６２８ｍｇ，３．９６ｍｍｏｌ，２．２５ｅｑｕｉｖ）、ＷＳＣ・ＨＣｌ（７６０ｍｇ，３．９６ｍｍｏｌ，２．２ｇｅｑｕｉｖ）、およびＤＭＡＰ（１１ｍｇ，０．０８８ｍｍｏｌ，０．０５ｅｑｕｉｖ）を

加えて室温で３０分間、４０℃で１時間攪拌した。アミンスカベンジャーとしてプロピルアミン（１０８６μＬ，１３．２ｍｍｏｌ，７．５ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。反応液に反応溶媒の倍量の飽和塩化アンモニウム水溶液：水＝１：２の溶液を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。さらに反応溶媒の倍量の飽和食塩水：水＝１：２の溶液を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。さらに、反応溶媒の倍量の飽和食塩水を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。得られた有機層を減圧下で溶媒留去した。残渣にアセトニトリルを加えて、析出した沈殿物をろ過し、アセトニトリル懸洗を行い得られた固形物を減圧乾燥し、化合物６０（４．４８ｇ，９４．１％）を得た。

[0208] 化合物６１（Ｂｏｃ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｓｅｒ（ｎ－Ｏｃｔａｎｏｙｌ）－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｐｒｏ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨ）の合成

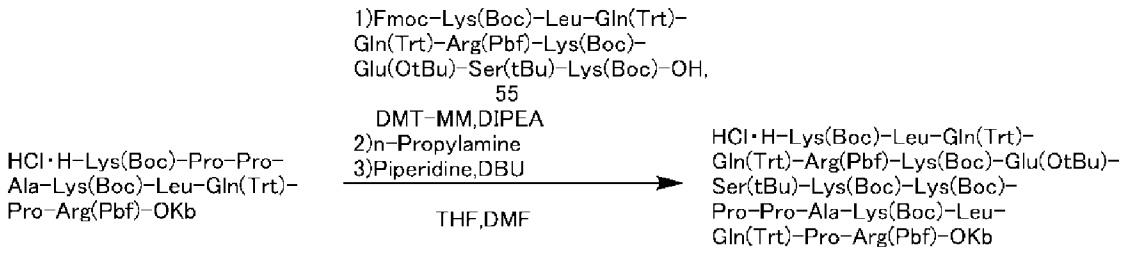
化合物６０（４．４７ｇ，１．６５ｍｍｏｌ）に対しＫｂ保護基一般脱保護法を用いることで化合物６１（３．２６ｇ，Ｑｕａｎｔ）を得た。

[0209] （実施例３８）Ｂｏｃ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｓｅｒ（ｎ－Ｏｃｔａｎｏｙｌ）－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｐｒｏ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ａｌａ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｐｒｏ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＫｂ（化合物６３）の合成

化合物６２（ＨＣｌ・Ｈ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ａｌａ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｐｒｏ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＫｂ）の合成

[0210]

[化85]

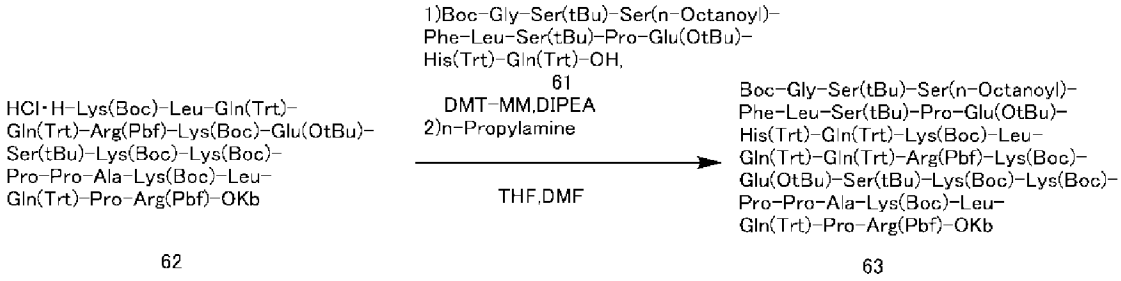


実施例３５で得られた化合物５０（２５１ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（９ｍＬ）とＤＭＦ（１．０ｍｌ）の混合液に溶解し、実施例３６で得られた化合物６１（４４３ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（４０．０ｍｇ，０．４０５ｍｍｏｌ，１．４５ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（６３μＬ，０．３６ｍｍｏｌ，３．６ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとしてプロピルアミン（２５．０μＬ，０．３ｍｍｏｌ，３ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。ピペリジン（１５μＬ，０．４５ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）およびＤＢＵ（１５０μＬ，３．０ｍｍｏｌ，１０ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で１０分間攪拌した。反応液のｐＨが６前後になるまで濃塩酸を加えた。反応液に反応溶媒の倍量の飽和食塩水：水＝１：２の溶液を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。さらに、反応溶媒の倍量の飽和食塩水を加え、洗浄、分液し、水層を廃棄した。得られた有機層を減圧下で溶媒留去した。残渣に冷アセトニトリルを加えて析出した沈殿物をろ過し、更に冷アセトニトリル懸洗を行い、得られた固形物を減圧乾燥し、化合物６２（４８５ｍｇ，Ｑｕａｎｔ）を得た。

化合物６３（Ｂｏｃ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｓｅｒ（ｎ－Ｏｃｔａｎｏｙｌ）－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｐｒｏ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ａｌａ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ（Ｔ

ｒｔ）－Ｐｒｏ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＫｂ）の合成

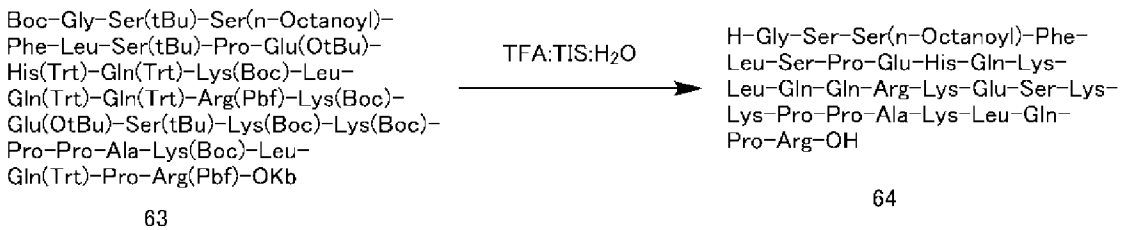
[0211] [化86]



化合物６２（２５１ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）とＤＭＦ（０．２ｍｌ）の混合液に溶解し、実施例３７で得られた化合物６１（２９５ｇ，０．１５ｍｍｏｌ，１．５ｅｑｕｉｖ）、ＤＭＴ－ＭＭ（４０．０ｍｇ，０．４０５ｍｍｏｌ，１．４５ｅｑｕｉｖ）、およびＤＩＰＥＡ（６２μＬ，０．３６ｍｍｏｌ，３．６ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間攪拌した。アミンスカベンジャーとしてプロピルアミン（２５．０μＬ，０．３ｍｍｏｌ，３ｅｑｕｉｖ）を加えて室温で３０分間撹拌した。反応液を減圧下で溶媒留去した。残渣に冷アセトニトリルを加えて析出した沈殿物をろ過し、更に冷アセトニトリル懸洗を行い、得られた固形物を減圧乾燥し、化合物６３（５６２ｍｇ，８４．４％）を得た。

[0212] （実施例３９）Ｈ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ（ｎ－Ｏｃｔａｎｏｙｌ）－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｐｒｏ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｇｌｎ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ－Ｇｌｎ－Ａｒｇ－Ｌｙｓ－Ｇｌｕ－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｌｙｓ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ａｌａ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｇｌｎ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ－ＯＨ（化合物６４）の合成

[0213] [化87]



実施例３８で得られた化合物６３（５５５ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）を

ＴＦＡ：ＴＩＳ：水：ＥＤＴ＝９５：２．５：２．５の混合液８ｍｌに溶解し、３時間室温で撹拌した。反応液をセライトを用いて濾過し、ろ過残渣を３ｍｌのＴＦＡで洗浄、ろ過し、得られたろ液と合わせて、室温で４．５ｍｌになるまで減圧濃縮した。残渣に４５ｍＬの冷イソプロピルエーテル中に撹拌しながら投入した。得られた固形物を遠心分離し、ろ過残渣をさらに２回冷イソプロピルエーテルで懸洗、遠心分離した。得られた固形物を乾燥し、化合物６４（３５１ｍｇ，Ｑｕａｎｔ，ＨＰＬＣ純度６８．９２％）を得た。得られた化合物をＬＣ－ＭＳで測定したところ、１１１９．３［Ｍ＋３Ｈ$^{+}$］／３が観測された。

[0214] 上記の詳細な記載は、本発明の目的及び対象を単に説明するものであり、添付の特許請求の範囲を限定するものではない。添付の特許請求の範囲から離れることなしに、記載された実施態様に対しての、種々の変更及び置換は、本明細書に記載された教示より当業者にとって明らかである。

産業上の利用可能性

[0215] 本発明のペプチド合成方法を用いると、Ｎ末端の脱保護前に特定のスカベンジャーを用いてアミノ酸活性種を不活性化することにより、それらを反応系から取り除かなくても脱保護時にアミノ酸のダブルヒットが防げる。本発明の方法は、簡便な手段により、脱保護反応時における反応系中に存在するアミノ酸活性種の問題を解決することができ汎用性に優れ有用である。また、本発明により合成されたペプチドはアミノ酸の欠落やダブルヒットの問題が少なく、本発明の方法によれば高収率・高品質のペプチドを合成できる。

請求の範囲

[請求項1] 以下の工程ａ～ｄ：

ａ．縮合剤の存在下で、フルオレニルメトキシカルボニルでＮ末端が保護された（Ｎ－Ｆｍｏｃ保護）アミノ酸またはＮ－Ｆｍｏｃ保護ペプチドと、溶解している溶媒の組成変化に伴い晶析される担体でＣ末端が保護された（Ｃ－担体保護）アミノ酸、Ｃ－担体保護ペプチドまたはＣ－担体保護アミノ酸アミドとを縮合させて、Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｃ－担体保護ペプチドを得る工程、

ｂ．反応系に、炭素数が１～１４であるアルキルアミン、炭素数が１～１４である芳香族アミン、ヒドロキシルアミンからなる群より選ばれる少なくとも一つのアミンを添加する工程、（ここで、アルキルアミンまたは芳香族アミンは、第一級または第二級アミンである）

ｃ．Ｎ末端を脱保護する工程、および

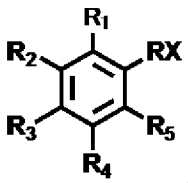
ｄ．得られたＣ－担体保護ペプチドが溶解している溶媒組成を変化させることにより該Ｃ－担体保護ペプチドを晶析させて分離する工程、

を含むペプチド合成方法。

[請求項2] 前記担体が、

下記の構造を有する化合物：

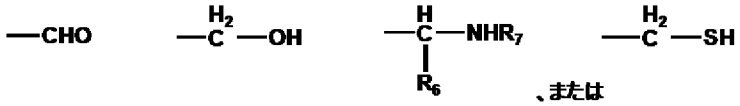
[化1]



（式中、R_1およびR_5は、水素原子であり、R_2、R_3およびR_4は、炭素数が８～３０のアルコキシル基である。また、式中、ＲＸは、下記式で表され、アミノ酸またはペプチドのＣ末端に結合する基である

、

[化2]

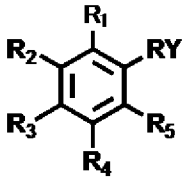


（ここでR_7は水素原子、炭素数１～６のアルキル基、ベンジル基、またはアルコキシ置換ベンジル基を表し、R_6は水素原子、フェニル基、またはアルコキシ置換フェニル基を表す）

なお、上記式は、アミノ酸またはペプチドのＣ末端に結合する前の状態で示している）、

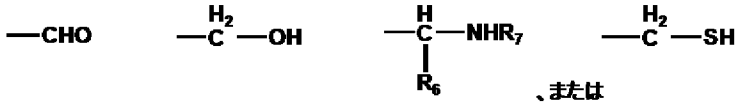
下記の構造を有する化合物：

[化3]



（式中、R_2、R_4およびR_5は、水素原子であり、R_1およびR_3は、炭素数が１２～３０のアルコキシル基である。また、式中、ＲＹは、下記式で表され、アミノ酸またはペプチドのＣ末端に結合する基である、

[化4]

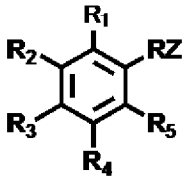


（ここでR_7は水素原子、炭素数１～６のアルキル基、ベンジル基、またはアルコキシ置換ベンジル基を表し、R_6は水素原子、フェニル基、またはアルコキシ置換フェニル基を表す）

なお、上記式は、アミノ酸またはペプチドのＣ末端に結合する前の状態で示している）、および

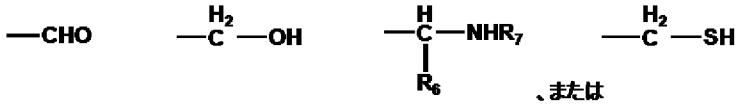
下記の構造を有する化合物：

[化5]



（式中、Ｒ$_1$、Ｒ$_3$およびＲ$_5$は、水素原子であり、Ｒ$_2$およびＲ$_4$は、炭素数が１２～３０のアルコキシル基である。また、式中、ＲＺは、下記式で表され、アミノ酸またはペプチドのＣ末端に結合する基である、

[化6]



（ここでＲ$_7$は水素原子、炭素数１～６のアルキル基、ベンジル基、またはアルコキシ置換ベンジル基を表し、Ｒ$_6$は水素原子、フェニル基、またはアルコキシ置換フェニル基を表す）

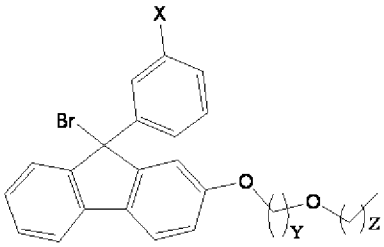
なお、上記式は、アミノ酸またはペプチドのＣ末端に結合する前の状態で示している）、

からなる群より選ばれる化合物である、請求項１に記載のペプチド合成方法。

[請求項3] 前記担体が、

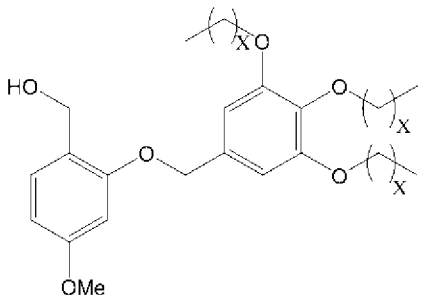
（３）前記担体が、

[化7]



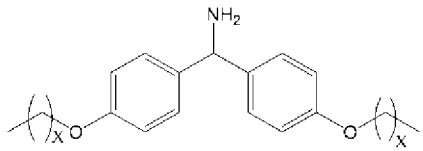
（式中、Ｘはハロゲンであり、Ｙは８～１２の整数であり、Ｚは１７～２９の整数である。）、

[化8]



（式中、Ｘは、それぞれ独立に７～２１の整数である。）、および

[化9]



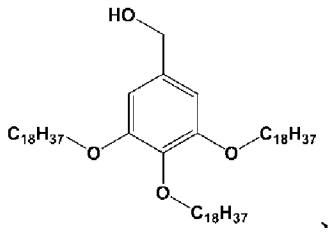
（式中、Ｘは、それぞれ独立に１１～２９の整数である。）、

（なお、上記各式は、アミノ酸またはペプチドのＣ末端に結合する前の状態で示している）、

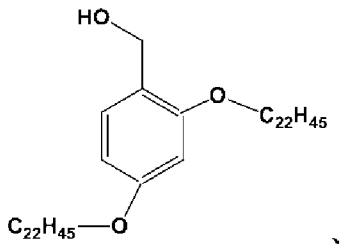
からなる群より選ばれる化合物である、請求項１に記載のペプチド合成方法。

[請求項4] 前記担体が、

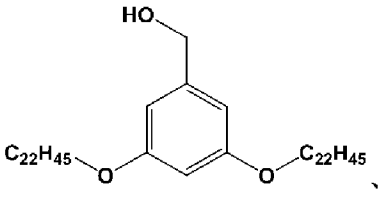
[化10]



[化11]

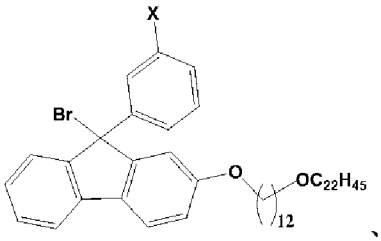


[化12]



、

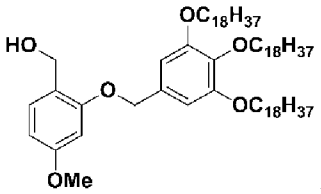
[化13]



、

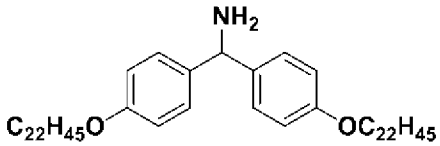
（式中、Ｘは、ＦまたはＣｌである。）

[化14]



、および

[化15]



（なお、上記各式は、アミノ酸またはペプチドのＣ末端に結合する前の状態で示している）

からなる群より選ばれる化合物である、請求項１に記載のペプチド合成方法。

[請求項5] 前記アミンが炭素数１～１０のアルキルアミンまたはヒドロキシルアミンである請求項１～４のいずれか一つに記載のペプチド合成方法。

[請求項6] 前記アミンが炭素数３または４のアルキルアミンである請求項１～５のいずれか一つに記載のペプチド合成方法。

[請求項7] 工程ｂにおけるアミン当量が、工程ａの縮合反応後に理論上残存するアミノ酸当量に対して１～３０倍の量である、請求項１～６のいずれか一つに記載のペプチド合成方法。

[請求項8] 前記得られたＣ－担体保護ペプチドが溶解している溶媒組成を変化させる組成変化手段が、溶液の溶媒を濃縮し、その後、貧溶媒を加え固化することによりなされる、請求項１～７のいずれか一つに記載のペプチド合成方法。

[請求項9] 前記貧溶媒が、アセトニトリル、含水アセトニトリル、メタノール、含水メタノール、および水からなる群より選ばれる溶媒ある請求項８に記載のペプチド合成方法。

[請求項10] 工程ｄで晶析分離されたＣ－担体保護ペプチドを用いて、工程ａ～工程ｄの繰り返しを１回以上行うことを含む、請求項１～９のいずれか一つに記載のペプチド合成方法。

[請求項11] さらに以下の工程、

ｅ．晶析分離されたＣ－担体保護ペプチドの結晶を、有機溶媒で洗浄する工程を含む請求項１～１０のいずれか一つに記載のペプチド合成方法。

[請求項12] 前記ａ～ｃの工程をワンポット合成で行う、請求項１～１１のいずれか一つに記載のペプチド合成方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/056319

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07K1/10(2006.01)i, *C07C43/225*(2006.01)i, *C07C43/23*(2006.01)i, *C07C217/58*(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K1/10, C07C43/225, C07C43/23, C07C217/58

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), DWPI(Thomson Innovation)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2003-183298 A (Japan Science and Technology Corp.), 03 July 2003 (03.07.2003), claims; examples; fig. 1 & US 2004/0214989 A1 claims; paragraphs [0051] to [00540]; examples & EP 1426101 A1	1-12
Y	JP 2004-059509 A (Tokyo University of Agriculture and Technology TLO Co., Ltd.), 26 February 2004 (26.02.2004), claims; paragraphs [0029] to [0064]; fig. 4 to 6 (Family: none)	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 May 2016 (19.05.16)	31 May 2016 (31.05.16)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/056319

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/034812 A1 (Tokyo University of Agriculture and Technology), 29 March 2007 (29.03.2007), claims; paragraphs [0093] to [0152]; examples 7, 8 & US 2010/0029904 A1 claims; paragraphs [0097] to [0161]; examples & EP 1927584 A1	1-12
Y	WO 2007/122847 A1 (Tokyo University of Agriculture and Technology), 01 November 2007 (01.11.2007), claims; paragraphs [0064], [0073] to [0076], [0084] to [0091] & US 2009/0299103 A1 claims; paragraphs [0065], [0075] to [0078], [0085] to [0093] & EP 2003104 A2	1-12
Y	WO 2007/099656 A1 (Kaneka Corp.), 07 September 2007 (07.09.2007), paragraph [0012] & US 2009/0069538 A1 paragraph [0013] & EP 1995254 A1	1-12
Y	JP 6-509821 A (Siwruk, Gary A.), 02 November 1994 (02.11.1994), claims; examples & US 5516891 A claims; examples & EP 598899 A1	1-12
Y	CARPINO, L.A., et al., Rapid, Continuous Solution-Phase PeptideSynthesis: Application to Peptides of Pharmaceutical Interest,Org. Process Res. Dev., 2003, vol.7, issue 1, p.28-37, ISSN 1083-6160, particularly, ABSTRACT, Results and Discussion, Scheme 1.	1-12
Y	JP 2003-500415 A (Abbot Laboratories), 07 January 2003 (07.01.2003), claims; paragraphs [0015], [0024]; fig. 1 & WO 2000/071569 A1 claims; pages 4, 6, 7; fig. 1 & EP 1180115 A1	1-12
Y	EGGEN, I.F., et al., A novel method for repetitive peptide synthesis in solution without isolation of intermediates, J. Pept. Sci., 2005, vol.11, issue 10, p.633-641, ISSN 1099-1387, particularly, ABSTRACT, p.634, 635, 637, 638, Figure 1	1-12

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１６／０５６３１９

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07K1/10(2006.01)i, C07C43/225(2006.01)i, C07C43/23(2006.01)i, C07C217/58(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07K1/10, C07C43/225, C07C43/23, C07C217/58

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１６年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１６年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１６年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)、CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)、DWPI (Thomson Innovation)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	JP 2003-183298 A (科学技術振興事業団) 2003.07.03, 特許請求の範囲, 実施例, 図１ & US 2004/0214989 A1, 特許請求の範囲, 段落[0051]-[00540], 実施例 & EP 1426101 A1	1-12

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１９．０５．２０１６	３１．０５．２０１６

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｂ　３７６５
森井　文緒
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４８

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	JP 2004-059509 A（農工大ティー・エル・オー株式会社） 2004.02.26, 特許請求の範囲, 段落[0029]-[0064], 図４－６ (ファミリーなし)	1-12
Y	WO 2007/034812 A1 (国立大学法人東京農工大学) 2007.03.29, 請求の範囲, 段落[0093]-[0152], 実施例７, 実施例８ & US 2010/0029904 A1, 特許請求の範囲, 段落[0097]-[0161], 実施例 & EP 1927584 A1	1-12
Y	WO 2007/122847 A1 (国立大学法人東京農工大学) 2007.11.01, 請求の範囲, 段落[0064], [0073]-[0076], [0084]-[0091] & US 2009/0299103 A1, 特許請求の範囲, 段落[0065], [0075]-[0078], [0085]-[0093] & EP 2003104 A2	1-12
Y	WO 2007/099656 A1（株式会社カネカ） 2007.09.07, 段落[0012] & US 2009/0069538 A1, 段落[0013] & EP 1995254 A1	1-12
Y	JP 6-509821 A（シューラク、ギャリー　エイ） 1994.11.02, 特許請求の範囲, 実施例 & US 5516891 A, 特許請求の範囲, 実施例 & EP 598899 A1	1-12
Y	CARPINO, L.A., et al., Rapid, Continuous Solution-Phase Peptide Synthesis: Application to Peptides of Pharmaceutical Interest, Org. Process Res. Dev., 2003, vol.7, issue 1, p.28-37, ISSN 1083-6160, 特に ABSTRACT, Results and Discussion, Scheme 1.	1-12

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	JP 2003-500415 A (アボット・ラボラトリーズ) 2003.01.07, 特許請求の範囲, 段落[0015],[0024], 図１ & WO 2000/071569 A1, 特許請求の範囲, p.4,6,7, 図１ & EP 1180115 A1	1-12
Y	EGGEN, I.F., et al., A novel method for repetitive peptide synthesis in solution without isolation of intermediates, J. Pept. Sci., 2005, vol.11, issue 10, p.633-641, ISSN 1099-1387, 特に ABSTRACT, p.634,635,637,638, Figure 1	1-12